

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

**ESTUDIO MULTICENTRICO SOBRE EL USO ACTUAL
DE FARMACOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL
DOLOR OPERATORIO**



Ángela Smits Cuberes

2011

“El investigador que no sabe lo que esta buscando, no comprende lo que encuentra”
Claude Bernard

“Lo que sabemos es una gota de agua, lo que ignoramos es el océano”
Isaac Newton

“Hay un momento para todo y un tiempo para cada cosa bajo el sol: un tiempo para nacer y un tiempo para morir, un tiempo para llorar y un tiempo para reír, un tiempo para buscar y un tiempo para perder, un tiempo para hablar y un tiempo para callar, un tiempo para amar y un tiempo para odiar, un tiempo para la guerra y un tiempo para la paz”
La Biblia. Eclesiastés 3

A mi madre, sin la que nada hubiese sido posible.

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos a:

Al profesor Ángel Suárez García, director de esta tesis, por su ejemplo, ayuda, inmensa paciencia y apoyo; por transmitirme parte de su infinita sabiduría y su buen hacer, por su entrega y su apoyo continuado en los inevitables altibajos en los que se cae durante la elaboración de un trabajo arduo y laborioso como es una tesis doctoral, y por último y primordial, por su amistad y afecto demostrados a lo largo de muchos años.

A la Dra. Rosa Cuberes, codirectora de esta tesis, gracias por su tenacidad e insistencia en la tutorización de este trabajo para que llegara a buen puerto, por ser mi mayor ejemplo profesional; espero llegar algún día a trabajar del modo que me ha enseñado, con paciencia, involucrándome e interesándome por las cosas que llevo a cabo, aprendiendo día a día y paso a paso.

A la Dra. Consuelo Nieto del servicio de anestesia y responsable de la unidad del dolor del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, por brindarme la posibilidad de utilizar su experiencia y darme acceso institucional a sus datos; con ella comprendí la importancia del tratamiento del dolor y la nobleza de la lucha para el alivio del ser humano doliente. A la Dra. M^a Carmen Olmedillas, jefa del servicio de anestesia del Hospital Universitario de Móstoles por acceder a facilitarme la utilización de los datos de este centro y a la Dra. Lidia Castro del servicio de anestesia de este hospital y encargada de la unidad del dolor, que con infinita paciencia me ha ayudado en la recogida e interpretación de los datos de su unidad y me ha brindado compartir sus conocimientos y experiencia. Al Dr. Luis Muñoz Alameda, jefe del servicio de anestesia de la FJD por su colaboración sin trabas.

A la Dra. M^a Jesús Fernández Aceñero, patóloga del Hospital Fundación Jiménez Díaz, por toda su ayuda en este trabajo, por su paciencia durante mi adiestramiento en el manejo de los datos; sin ella y sus amplísimos conocimientos estadísticos no podría haber comprendido los resultados como lo hago ahora.

A la Dra. Montserrat Pérez Encinas, jefa del servicio de farmacia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, que durante todo mi periodo de residencia me ha guiado de la mano en el camino del conocimiento. Su ejemplo de mujer trabajadora y entregada, ha sido un aliciente constante y un referente en mi periodo de formación. Ésto me ayudó en la decisión de realizar mi trabajo de doctorado, del que espero se pueda sentir orgullosa. A la Dra. Patricia Sanmartín Fenollera, tutora de residentes, por haber organizado mi formación acorde al programa oficial y por su ayuda, apoyo y amistad constantes. A las Dras. Piedad Toro Chico y Ana M^a Martín de Rosales Cabrera, mejores amigas

aún que compañeras; Catalina Lara Cátedra, Sira Sanz Márquez y Sonia Prieto Moix por transmitirme sus conocimientos y facilitarme el trabajo diario, resolver mis dudas y sobre todo por hacer de mi residencia un periodo maravilloso y convertir mi ambiente de trabajo en un segundo hogar, acogedor y seguro. Al personal de enfermería y las auxiliares del servicio de farmacia y de las unidades del dolor de los tres centros; su ayuda y su interés me han facilitado enormemente mi tarea. A todos mis compañeros de residencia: a mis residentes mayores M^a Luisa, Anita y Marga; y a mis residentes pequeños Álvaro, Mar, Bea, Íñigo y Roberto; con todos ellos he establecido unos lazos que van mas allá de lo profesional y enlazan con la amistad y el cariño; ellos me han ayudado en los momentos bajos y han compartido los momentos buenos.

Todo el servicio de una u otra manera ha compartido mi vida estos cuatro años y espero que sigan haciéndolo muchos más. Gracias a todos. Mi abuelo solía decir que “somos quienes somos por los que nos han ayudado. Lo que no somos sólo culpa nuestra”, Vosotros sois aquellos que me habéis ayudado y sin vosotros no estaría aquí.

También quiero dar las gracias a mi familia y amigos.

A Raquel, tan íntima que es de la familia. A Clara y Nuria; a Jorge, Maki y Felipe, a Pery, Dani, Ele y muchos otros más. Con ellos he compartido risas y llantos con un momento para cada cosa y siempre han estado ahí

A mis abuelos, el abuelo Gildo, que no está ya con nosotros pero que sin duda estaría orgulloso de este momento, a la abuela M^a Rosa, por estar siempre dispuesta a solucionar mis problemas, y a la oma, que me brindó un refugio de cariño y calor familiar. A mis tíos y a mis primos, por los momentos de infancia despreocupada y feliz que compartimos.

A mi padre por darme la vida y brindarme siempre todo su cariño. A mis hermanos Blanca, Kike y Belén. A mi madre, Rosa, por su ejemplo, su fuerza y el sólido e inmenso amor que siempre me ha demostrado; por no dejarme caer durante todos los años de mi vida; por ser uno punto de apoyo que me permitiría mover el mundo.

Por ultimo quiero manifestarle mi agradecimiento a Alejandro. Por aparecer en mi vida, encontrarme, elegirme y dar sentido a mi existencia. Con él he acometido empresas y proyectos que no creí ser capaz de realizar. Su ayuda ha sido básica para llegar aquí y sin tí no hubiera podido hacerlo. Gracias Jandro. Contigo, siempre.

Índice general

1	Introducción.....	2
1.1	Concepto y clasificación del dolor.....	3
1.1.1	Concepto.....	3
1.1.2	Clasificación del dolor.....	4
1.2	Anatomofisiología.....	6
1.2.1	Estructura anatomohistológica.....	6
1.2.1.1	Terminales y fibras.....	6
1.2.1.2	Organización del asta posterior.....	8
1.2.1.3	Vías ascendentes.....	10
1.2.1.4	Sinápsis de las vías ascendentes.....	12
1.2.1.5	Proyección cortical de las vías y núcleos del dolor.....	15
1.2.1.6	Vías descendentes moduladoras.....	17
1.2.2	Fisiología y bioquímica de la nocicepción.....	19
1.2.2.1	Estímulos nociceptivos.....	19
1.2.2.2	Conducción de los estímulos.....	20
1.2.2.3	Neuroquímica de la nocicepción.....	20
a.	Neurotransmisores predominantes en los terminales de fibras y sinapsis del asta posterior:.....	22
a.1.	Glutamato.....	22
a.2.	Sustancia P.....	24
b.	Neurotransmisores presentes preferentemente en las neuronas del asta posterior.....	25
b.1.	Acetilcolina.....	25
b.2.	Gaba y glicina.....	26
b.3.	Péptidos opioides.....	27
b.4.	Otros neuropéptidos.....	28
c.	Neurotransmisores casi exclusivos de la vía descendente:.....	29

c.1. Monoaminérgicos	29
c.2. No monoaminérgicos	30
d. Neurotransmisores ubicuos	31
d.1. Cannabinoides	31
d.2. Adenosina	31
1.3 Modulación de la nocicepción	31
1.4 Percepción y dimensiones del dolor	33
1.5 Métodos para el estudio clínico del procesamiento central del dolor ...	38
1.5.1 Electroencefalograma (EEG)	38
1.5.2 Resonancia nuclear magnética funcional (fMRI)	39
1.5.3 Tomografía por emisión de positrones (PET).	40
1.5.4 Magnetoencefalograma (MEG)	41
1.5.5 Modelos inversos de potenciales evocados cerebrales	41
1.6 Variables en la apreciación del dolor	42
1.7 Dolor quirúrgico	43
1.7.1 Etiología	44
1.7.2 Fisiopatología	44
1.7.3 Cronorritmo	46
1.7.4 Factores predictivos y cuantificación	47
1.7.5 Consecuencias del dolor quirúrgico	49
1.7.6 El problema del dolor quirúrgico	50
1.8 Tratamiento del dolor	51
1.8.1 Objetivos en el tratamiento del dolor operatorio	51
1.8.2 Tratamiento multidisciplinar. Unidades del dolor	51
1.8.3 Tratamiento farmacológico	60
1.8.3.1 Estrategias y potenciales dianas para el tratamiento del dolor	60
1.8.3.2 Opioides y derivados	62
a. Historia de los opioides	62
b. Farmacocinética de los opioides	66
b.1. Afinidad por los receptores	66
b.2. Absorción	67
b.3. Distribución	68
b.4. Metabolismo	68

b.5. Excreción	69
c. Estructura química de los opioides	69
d. Farmacodinamia	71
d.1. Agonistas puros	74
Morfina	74
Heroína	76
Petidina = Meperidina	76
Fentanilo	77
Remifentanilo	79
Alfentanilo	80
Oxicodona	81
Metadona	82
Levorfanol	83
Hidromorfona	83
Oximorfona	84
Codeína / Dihidrocodeína	84
Tramadol	85
d.2. Agonistas / Antagonistas mixtos	87
Nalorfina	87
Pentazocina	87
Butorfanol	88
Nalbufina	88
d.3. Agonistas parciales	89
Buprenorfina	89
d.4. Antagonistas puros	90
Naloxona	91
Naltrexona	92
Metilnaltrexona	93
Alvimopán	94
e. Tolerancia y dependencia de opioides	95
e.1. Conversión de opioides	99
1.8.3.3 Fármacos no opioides	100
a. AINEs	101
b. Inhibidores COX-2	108

c.	Paracetamol	109
d.	Coadyuvantes en el tratamiento del dolor	110
d.1.	Antagonistas NMDA.....	111
d.2.	Antidepresivos	111
d.3.	Anticonvulsivantes / Antiepilépticos	112
d.4.	Ansiolíticos / Neurolépticos	114
e.	Anestésicos locales	115
f.	Simpaticolíticos (Agonistas α_2)	116
g.	Miscelánea	117
1.8.3.4	Formas de administración de la analgesia perioperatoria	121
a.	Analgesia sistémica.....	121
Analgesia oral		121
Sistemas transdérmicos.....		121
Analgesia intravenosa.....		122
b.	Analgesia regional	122
c.	Analgesia periférica	123
d.	Estudios comparativos	123
1.8.3.5	Analgesia anticipada	124
1.8.3.6	Analgesia multimodal	125
1.8.4	Estrategias no farmacológicas.....	126
2	Objetivos	128
3	Material y método	130
3.1	Selección de pacientes	130
3.2	Estudios y análisis de la serie global.....	131
3.3	Descripción de las variables analizadas.....	132
3.3.1	Datos de filiación	132
3.3.2	Grado de riesgo anestésico: ASA.....	132
3.3.3	Antecedentes personales	132
3.3.4	Tipo de intervención quirúrgica.....	132
3.3.5	Analgesia postoperatoria	132
3.3.5.1	Qué se hace. Estructura y funcionamiento de las unidades del dolor	133

3.3.5.2	Qué fármacos se emplean	133
3.3.5.3	Vías de administración	138
3.3.6	Tiempo de permanencia bajo control de UDA	139
3.3.7	Control de la eficacia del tratamiento analgésico	139
3.3.8	Efectos secundarios del tratamiento analgésico.....	140
3.3.9	Complicaciones de la cirugía	140
3.3.10	Estancia hospitalaria.....	140
3.4	Tratamiento de datos	140
3.4.1	Estadística descriptiva	140
3.4.2	Estadística analítica (Comparativa)	141
4	Resultados	143
4.1	Análisis estadístico descriptivo.....	143
4.1.1	Descripción de la serie global	143
4.1.2	Análisis descriptivo por Especialidades	148
4.1.3	Análisis descriptivo por Hospitales	156
4.1.3.1	Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).....	156
4.1.3.2	Hospital Universitario de Móstoles	159
4.1.3.3	Hospital Fundación Jiménez Díaz.....	162
4.1.4	Análisis descriptivo por hospital y especialidad	167
4.1.4.4	Tipo de intervención quirúrgica	168
4.2	Análisis estadístico comparativo	180
4.2.1	Comparativa de la serie global	180
4.2.1.1	Chi cuadrado.....	180
4.2.1.2	Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)	184
4.2.1.3	T-student.....	187
4.2.1.4	R de Pearson	187
4.2.2	Comparativa por especialidades.....	188
4.2.2.1	Traumatología	188
4.2.2.1.1	Chi cuadrado	188
4.2.2.1.2	Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)	190
4.2.2.2	Ginecología	193
4.2.2.2.1	Chi cuadrado	193
4.2.2.2.2	Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)	193

4.2.2.3	Cirugía general.....	194
4.2.2.3.1	Chi cuadrado	194
4.2.2.3.2	Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)	195
4.2.2.4	Urología	196
4.2.2.4.1	Chi cuadrado	196
4.2.2.4.2	Anova	196
4.2.3	Comparativa por hospitales	197
4.2.3.1	HUFA	197
4.2.3.2	HUM	200
4.2.3.3	FJD	204
5	Discusión	210
6	Conclusiones	229
7	Bibliografía.....	232

Índice de figuras

Figura 1 Sinapsis y organización del asta posterior	9
Figura 2 Constitución y destino de las fibras de la columna dorsal	10
Figura 3 Vías ascendentes del cordón lateral	11
Figura 4 Vía monosináptica espinotalámica.....	12
Figura 5 Núcleos intermedios del tracto espinomesencefálico	13
Figura 6 Núcleos intermedios del haz espinoreticular	14
Figura 7 Conexiones hipotalámicas y amigdalinas del haz espinolímbico	14
Figura 8 Distintas áreas corticales. Capas histológicas de la corteza.....	15
Figura 9 Áreas corticales relacionadas con el dolor	16
Figura 10 Esquema de la vía descendente moduladora, los tractos medulares y los principales núcleos de origen	18
Figura 11 Circuitos ascendente y descendente de las vías y centros del dolor posiblemente con mecanismo feedback	19
Figura 12 Potenciación de los receptores AMPA tras la apertura de los receptores NMDA a través de mecanismos intracelulares de trasducción calcio dependientes y transcripción a través de protein-quinasas	24
Figura 13 Los cuatro tipos de sinapsis de las neuronas del asta posterior	25
Figura 14 Neurotransmisores facilitadores o inhibidores de la vía descendente	33
Figura 15 Muchas de las AB corticales relacionadas con la percepción del dolor en el plano medial de un cerebro humano	35
Figura 16 Activación de la región del cíngulo con estímulo térmico	40

Figura 17 Estímulo doloroso en esófago y activación correspondiente de los dos dipolos	41
Figura 18 Respuesta general a la intervención quirúrgica	46
Figura 19 Escalas EVA, VRS, numérica y de rostros del dolor	48
Figura 20 Escalera analgésica de la OMS	49
Figura 21 Escala de niveles derivados de la sedación	49
Figura 22: Cartel informativo Comisión Hospitales sin dolor	53
Figura 23 Organigrama gestión por procesos, Unidad del Dolor	54
Figura 24 Características que deben de cumplir las unidades del dolor	55
Figura 25 Distribución de las Unidades del Dolor en España	57
Figura 26 Posibles dianas en el tratamiento farmacológico del dolor.....	60
Figura 27 Derivaciones químicas de la morfina para la obtención de los distintos opioides	70
Figura 28 Información del Targin	81
Figura 29 Ensayos clínicos realizados con metilnaltrexona	94
Figura 30 Efectos de las prostaglandinas en los distintos tejidos.....	103
Figura 31 Estudios sobre dosis de capsaicina según patología	117
Figura 32 Principales usos terapéuticos del cannabis y derivados	119
Figura 33 Bomba de PCA de la FJD	122
Figura 34 Protección del catéter epidural	122
Figura 35 Fármacos recomendados en los distintos escalones del dolor	126

1 Introducción

1 Introducción

El dolor es una experiencia universal que ha interesado a médicos, psicólogos, farmacólogos y profesionales no médicos como filósofos y teólogos. Quien padece dolor ve mermada o imposibilitada su actividad normal, se genera sufrimiento con repercusión psicológica de tipo aflictivo y también repercute de forma negativa en la economía del individuo y la colectividad.

El alivio del dolor es uno de los objetivos básicos y prioritarios en la profesión médica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) hace tiempo que propone considerar que el tratamiento del dolor sea otro derecho humano y deba de ser regulado; un derecho de los pacientes que en el momento actual se entiende que está protegido por el derecho de la persona a no ser sometido a tratos crueles, inhumanos o degradantes (1) (2). Otras organizaciones profesionales como el Colegio de Anestesiólogos de Australia y Nueva Zelanda (ANZCA) (3) han hecho declaraciones proponiendo especificaciones concretas sobre este derecho como la necesidad de proporcionar información sobre las alternativas posibles y la exigencia de reclamar la atención por profesionales especializados.

El desarrollo de la cirugía científica y el nivel actual de sofisticación y complejidad ha sido posible al superar en el transcurso de los dos últimos siglos las barreras milenarias que limitaban el progreso, la hemorragia y la infección primero y después el dolor generado por las intervenciones quirúrgicas. Superado el dolor intraoperatorio con la anestesia fue posible tolerar procedimientos quirúrgicos cada vez más complejos y en la actualidad los cuidados perioperatorios de la reanimación son un complemento consustancial de la anestesiología.

En la actualidad en muchas especialidades se han consolidado áreas de dedicación concreta al tratamiento del dolor: en oncología, en cuidados paliativos, en neurología, anestesiología y cirugía, entre otras. De este modo han surgido Unidades llamadas del Dolor que integran un número importante y creciente de profesionales de diversas disciplinas. Asimismo se han creado organizaciones internacionales que tienen corresponsales en distintas Naciones y que editan directrices, documentos y recomendaciones para el tratamiento integral del dolor; una de las más activas es la Internacional Association Study of Pain (IASP) y otra muy reconocida es la Asociación Americana de Medicina del Dolor (AAPM); en nuestro país la Sociedad Española del Dolor se fundó en el año 1990 e integra profesionales de distintas especialidades y grados y cuenta con una revista propia y siete diferentes grupos de trabajo.

La Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations de Estados Unidos (JCAHO) (4) sugirió en el año 2001 que el dolor fuera considerado como la quinta constante vital y por lo tanto debería registrarse durante todo el tiempo que durase el ingreso de los pacientes.

A primera vista podría parecer que no existen razones científicas que impidan el correcto tratamiento del dolor pero en la práctica se asiste a debate sobre problemas no completamente resueltos y hay numerosos temas con estudio abierto sobre todo referidos al alivio del dolor una vez ha finalizado el periodo operatorio y de reanimación. En España no todos los Hospitales tienen profesionales especializados y aquellos que disponen de ellos son deficitarios en numerosas infraestructuras (5).

El desarrollo de la introducción atiende en primer lugar a los aspectos conceptuales y a continuación se describen las bases anatomofisiológicas relacionadas con el dolor. Las particularidades del dolor en la cirugía son el preámbulo para el estudio de las estrategias actuales en el tratamiento del dolor posquirúrgico en lo relativo a los objetivos generales y a los aspectos prácticos en la clínica diaria prueba definitiva de la eficacia de todas las líneas de investigación.

1.1 Concepto y clasificación del dolor.

1.1.1 Concepto

La IASP (6), la mayor organización mundial dedicada al estudio e investigación sobre el tratamiento del dolor con mas de 6500 miembros de 123 países y con mas de 80 capítulos, se fundó en 1973 y en el año 1979 el primer subcomité de taxonomía publica una serie de términos entre ellos la definición del dolor como ***“Experiencia sensorial y emocional de carácter desagradable que la persona asocia a una lesión real o potencial en algún tejido o que se describe en función de esa lesión.”*** (7) Esta concreción inevitable, aceptada y repetida, precisa que se hagan algunas explicaciones: la imposibilidad de comunicar el dolor verbalmente no niega su existencia; se resalta la importancia del aprendizaje dado que el dolor es siempre individual, y el individuo aprende en su infancia por lesiones producidas por lo que la experiencia dolorosa se asocia al daño actual o posible; hay experiencias desagradables que pueden ser dolorosas aunque no inevitables ya que subjetivamente no presentan las características sensoriales del dolor; del mismo modo situaciones parecidas al dolor no se consideran como tal si no son desagradables. Existen otros numerosos términos relacionados con el dolor elaborados por expertos de diversas especialidades que se implantaron y publicaron en el año 1994, pero la definición no se alteró ni ese año ni en reuniones intermedias del comité taxonómico celebradas en los años 1984 y 1986.

Es claro que se hace énfasis en el componente psicológico y esto supone un procesamiento en primera instancia en el ámbito medular y también en el sistema nervioso central supramedular (8). El concepto también diferencia el término dolor (no relacionado con el estímulo) de la nocicepción, que se limita a la recepción de señales que informan del daño tisular; en el dolor se añade la percepción (experiencia sensorial) que implica un proceso de elaboración con matices de índole subjetivo.

Por lo tanto el dolor debe de concebirse como una experiencia multidimensional que tiene varios componentes:

- *Componente sensorial-discriminativo*: hace referencia a la habilidad para percibir dónde se produce, recoge las cualidades estrictamente sensoriales del dolor como pueden ser la localización, intensidad, duración y cualidad.
- *Componente cognitivo-evaluador*: que lo interpreta y valora comprendiendo procesos de índole como la atención, anticipación y memoria. Destaca la importancia o influencia que pueden tener las creencias y los pensamientos sobre las otras dimensiones y por tanto sobre la percepción del dolor.
- *Componente afectivo-emocional*: filogenéticamente primitivo que percibe la sensación dolorosa como algo desagradable y variable en cada persona. Se refiere a la caracterización que hace cada individuo del dolor, se asocia con estados de ansiedad y conductas personales tipo evasión. Se añade la consideración del significado del dolor.

(Estos tres componentes del dolor son relativamente modernos pues tradicionalmente se relacionaba el dolor únicamente con el daño tisular y esto sigue siendo correcto en el caso del dolor agudo pero no es aplicable a otros dolores como por ejemplo el dolor neuropático).

- *Componente autonómico vegetativo* que amplifica las otras esferas y desencadena respuestas de otros órganos y sistemas con carácter adaptativo, aunque en ocasiones deriva en complicaciones.
- *Componente motor* de respuesta tanto segmentaria como central. (9) (10)

Este nuevo acercamiento nos hace entrever que actualmente el dolor debe entenderse como una *experiencia aversiva perceptual y afectiva compleja* (11) determinada por el estímulo doloroso pero también por el carácter psicológico y emocional de cada paciente. Esto hace que el dolor sea una experiencia subjetiva y distinta para cada persona y es posible suponer que en determinadas situaciones complejas se pueda requerir un tratamiento individualizado.

1.1.2 Clasificación del dolor

Existen distintos tipos de dolor y distintas clasificaciones:

Clasificación según la duración del dolor:

- *Dolor agudo*: Tiene menos de seis meses de duración. Es el dolor originado por lesiones hísticas o viscerales y actúa como un

mecanismo de defensa ante el daño del organismo, es el dolor como síntoma que desaparece cuando finaliza y acaba la lesión.

- *Dolor crónico*: De más de seis meses de duración, persiste aunque ya no exista el estímulo nocivo, la lesión tisular del organismo. Este dolor ya no es un síntoma sino que se convierte en una enfermedad en sí mismo (12).

Clasificación según la anatomía del dolor:

- *Dolor somático*: Es aquel que se origina en estructuras somáticas ya sean superficiales o profundas. El dolor somático superficial se debe a la estimulación de los receptores nociceptivos de la piel, mucosas, tejido subcutáneo, y otras estructuras adyacentes a la piel. Se caracteriza porque es fácilmente localizable. Por el contrario el dolor somático profundo se origina por el estímulo de nociceptores específicos situados en fascias, tejido muscular, osteoarticular, etc. A diferencia del dolor superficial suele ser sordo y mal localizado y puede aparecer en la región de la estructura afectada o en otra zona completamente distinta (dolor referenciado o dolor referido).
- *Dolor visceral*: Se origina en estructuras viscerales del organismo. Implica la participación de nociceptores inespecíficos y suele ir acompañado de respuestas neurovegetativas (sudoración, náuseas, alteración presión arterial...). Es un dolor vago, profundo, que puede aparecer sin un daño tisular directo. Es similar al dolor somático profundo, poco localizable y referido. Puede ser un dolor puramente visceral originado por la estimulación directa de receptores viscerales, en cuyo caso se transmite por fibras IV y se trata de un dolor continuo o bien un dolor parietal originado en las paredes de las cavidades como peritoneo, pericardio o pleura, en cuyo caso se transmite por fibras tipo III y se caracterizaría por ser intermitente.

Clasificación según la etiología del dolor:

- *Dolor nociceptivo* (fisiológico): Es un dolor causado por una lesión de los tejidos musculoesquelético, cutáneo o visceral. Este tipo de dolor es el que se considera útil o de alarma ya que se ve iniciado por un estímulo doloroso captado por los receptores sensitivos periféricos o nociceptores y desencadena una serie de respuestas encaminadas a minimizar el daño producido. El dolor agudo es un dolor nociceptivo. Este tipo de dolor suele describirse como un dolor fijo, continuo o pulsátil.
- *Dolor inflamatorio*: es una respuesta al daño tisular y a la inflamación. Los mediadores inflamatorios sensibilizan los nociceptores en la zona inflamada y como consecuencia sensibilizan a las neuronas del sistema nervioso central (SNC). Aunque el daño dure pocos minutos el dolor puede sentirse durante horas o días. Por lo general este dolor es reversible.

- *Dolor neuropático* (patológico): a diferencia del anterior es un dolor desencadenado por una disfunción del sistema nervioso central o periférico, no por un estímulo doloroso, de hecho no suele guardar relación con el estímulo. Generalmente se debe a descargas paroxísticas del sistema nervioso y no tiene ningún fin de alarma, pasa a ser una enfermedad en sí mismo en vez de ser un síntoma de aviso. Es un dolor patológico y crónico que se describe muchas veces como quemazón u hormigueo. A menudo asocia con depresión (13).

1.2 Anatomofisiología

Durante la última década se han producido notables progresos para la comprensión de la compleja estructura anatomofuncional del dolor desde los fenómenos de estimulación hasta la representación e integración de la experiencia dolorosa, incluyendo la transducción y transmisión; destacando los grandes avances sobre la modulación.

Es cada día más evidente que la percepción del dolor abarca múltiples dimensiones y su naturaleza es dinámica, de aquí la dificultad de su estudio. (14)

Los conceptos y esquemas clásicos sobre las vías y el funcionamiento de los componentes del dolor hoy resultan insuficientes, incompletos y en algunos casos francamente erróneos. La percepción del dolor es inseparable de la interacción con unos mecanismos moduladores de naturaleza inhibitoria o facilitadora. Se ha podido comprobar que una misma sustancia, un mismo centro e incluso las propias vías se comportan de una forma o de la contraria dependiendo de múltiples factores; algunos conocidos (volumen de la información, topografía de los elementos activos) y otros por definir.

La complicación de los esquemas tiene un aspecto favorable que consiste en que se han descubierto muchas nuevas dianas que podrían ser de gran interés práctico y clínico posiblemente en un futuro próximo. (15)

A pesar de esto sigue siendo cierto que en última instancia el dolor “es un enigma”. (16)

1.2.1 Estructura anatomohistológica

1.2.1.1 Terminales y fibras

Las fibras terminales que conducen el dolor carecen de las organelas sensoriales de otros exteroceptores y configuran terminales libres de neuronas monopolares cuyos cuerpos residen en los ganglios raquídeos dorsales.

Los nociceptores son receptores sensoriales que responden a estímulos dolorosos. Presentan un umbral variable en función de cada individuo, de la zona estimulada o de la situación en la que se produce la estimulación de tal forma que la respuesta es eminentemente subjetiva. Su estructura histológica no está bien definida y parece que son terminaciones nerviosas libres de fibras mielínicas A δ y no mielínicas tipo C que transmiten información desde todos los tejidos del organismo. (En los nervios periféricos las fibras motoras son A α y A γ mientras que las simpáticas se denominan fibras B).

Existen diferentes clasificaciones de los nociceptores, en función de su localización somática, de su velocidad de conducción o de su selectividad ante estímulos nocivos mecánicos, químicos o térmicos:

Clasificación según la localización somática: La más usual.

Los nociceptores están ubicuamente distribuidos en la piel, músculos, articulaciones, y vísceras. Experimentos de estimulación producen efectos diferentes dependiendo tanto de la forma del estímulo como del nociceptor concreto.

i. Nociceptores cutáneos

Los nociceptores cutáneos de fibras A δ están relacionados con una primera fase aguda de la percepción del dolor originado por estímulos mecánicos. Presentan una respuesta mantenida mientras dura la aplicación del estímulo, y su respuesta es gradual en función de la intensidad y fuerza con la que se aplica la estimulación. Son mecanonociceptores de alto umbral de activación que sólo responden ante estímulos mecánicos de gran intensidad. Se encuentran distribuidos por numerosos puntos de las capas superficiales de la dermis y epidermis y gracias a su constitución a partir de fibras A δ mielínicas presentan una amplia velocidad de conducción: 5-30 m/seg. En el asta posterior de la médula se verá que sinaptan en las láminas I-II y V.

Los nociceptores cutáneos de fibras amielínicas C son los responsables de la segunda fase de la percepción dolorosa, latente, sorda y quemante. Son generalmente nociceptores polimodales sensibles a estímulos térmicos, mecánicos o químicos y presentan una velocidad de conducción menor que los anteriores al tratarse de fibras amielínicas: 1,5 m/seg. Poseen capacidad de adaptación de modo que su respuesta no varía mucho según la intensidad del estímulo sino con la duración del mismo, de hecho suelen responder a estímulos de menor intensidad pero de tal modo que a mayor duración mayor respuesta del nociceptor. Son los más abundantes (se encuentran en una relación 3:1 con los anteriores).

Se han descrito otros tipos de receptores cutáneos:

- Mecanonociceptores de alto umbral de fibras C sensibles únicamente a estímulos mecánicos de gran intensidad.

- Termonociceptores A δ sensibles al calor lesivo constituidos por los corpúsculos de Golgi-Manzoni y los de Ruffini.
- Termonociceptores A δ y C sensibles al frío muy intenso, representados por los bulbos de Kraus del tejido conjuntivo subdérmico.

ii. Nociceptores musculares

Localizados en los músculos pueden ir acoplados a fibras A δ en cuyo caso se comportan como mecanorreceptores de alto umbral o son sensibles a sustancias proinflamatorias, fibras tipo C polimodales que responden a estímulos de calor, isquemia muscular, y otros.

iii. Nociceptores osteotendinosos

Puede tratarse de propioceptores o receptores de Skoglund dispersos a nivel de los husos neuromusculares, tendones, cápsula articular y fascia sensibles a mediadores proinflamatorios.

iv. Nociceptores viscerales

Distribuidos en el corazón, pulmones, útero, y otras vísceras están asociados a fibras tipo C amielínicas aferentes del sistema simpático; generalmente responden a estímulos mecánicos y químicos nocivos que superen el umbral correspondiente. También hay receptores sensoriales inespecíficos con un umbral de activación más bajo.

Aquellos receptores inervados con fibras A δ son más específicos y su respuesta es gradual en función del estímulo captado en todos los tejidos del organismo, mientras que aquellos inervados por fibras C amielínicas presentan un carácter polimodal y una respuesta adaptativa: las fibras tipo C reciben pequeñas y continuas descargas que no alcanzan el umbral y por tanto no son percibidas y esta actividad puede estar relacionada con el estado metabólico del organismo, y participar en el mantenimiento del equilibrio homeostático.

La proyección central de todas las neuronas sensitivas de los ganglios dorsales sinapsan en las neuronas del asta posterior de la médula espinal.

Los aferentes viscerales y algunas fibras nociceptivas ascienden o descienden dos o tres niveles en el cordón posterior y conforman el fascículo dorsolateral de Lissauer (17).

1.2.1.2 Organización del asta posterior

De un modo general toda la sustancia gris de la médula se divide en diez láminas distintas, láminas que definió Bror Rexed (1914-2002) profesor en el Instituto de Anatomía de la Universidad de Uppsala (18).

La lámina VII conforma el núcleo intermediolateral, fundamentalmente simpático; la VIII y la IX están en el asta anterior y son motoras, y la lámina X es periependimaria.

El asta posterior la forman las láminas I a VI:

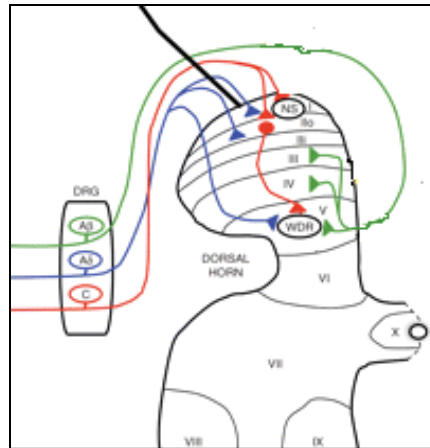


FIGURA 1 SINAPSIS Y ORGANIZACIÓN DEL ASTA POSTERIOR (8)

- La lámina I es la más periférica, también se denomina zona marginal de Waldeyer y está formada por neuronas de gran tamaño.
- La lámina II es concéntrica a la anterior y la constituyen células pequeñas. Esta lámina también se denomina por su aspecto sustancia gelatinosa de Rolando.
- Más profundas, las láminas III y IV forman el antiguo núcleo propio y las láminas V y VI corresponden a la base del asta posterior y en la región torácica constituyen el denominado núcleo dorsal o columna de Clarke.

Una gran mayoría de las prolongaciones centrales de las fibras nociceptivas sinaptan en las láminas I y II, en la lámina II fundamentalmente fibras C amielínicas. La sinapsis con las neuronas del asta posterior se hace directamente o de forma indirecta a través de pequeñas neuronas intercalares.

Las proyecciones de las fibras Aβ alcanzan zonas más profundas, láminas III a VI y en condiciones normales transmiten propiocepción inconsciente. En la lámina V están neuronas especiales de proyección corta limitada a la propia asta posterior. Son neuronas multirreceptivas pues además de recibir estímulos nociceptivos, principalmente Aδ, también contactan con fibras Aβ y aferencias viscerales. Estas neuronas se denominan de rango dinámico amplio (WDR) o neuronas convergentes, activadas por múltiples estímulos a diferencia de las neuronas de las láminas I y II, que son nociceptivo-específicas. Las WDR son por tanto neuronas ambiguas y responden sobre todo al rango de intensidad del estímulo.

1.2.1.3 Vías ascendentes

Las proyecciones axónicas con destino central de las neuronas del asta dorsal en su mayoría se cruzan por la comisura blanca anterior y forman una parte del cordón anterolateral de la médula.

Algunos axones de neuronas del asta posterior no siguen ese camino y se proyectan en el cordón posterior formando dos tractos anatómicos: el tracto dorsal postsináptico y el tracto espinocervical. Se suele referir a estas vías con la denominación general de “columna dorsal”, que tiene gran importancia como vehículo en su mayoría de aferencias nociceptivas viscerales (19) (20) (21). Los axones más centrales adyacentes al septo medial proceden de células de la lamina III y X, se proyectan al núcleo gracilis medial y se denomina columna dorsal postsináptica. Los más laterales, adyacentes al septo dorsal intermedio, proceden de células de la lamina IV y en varias especies animales sinaptan en un núcleo cervical a nivel C1 C2 (tracto espinocervical), también detectable en algunas medulas humanas, desde aquí se proyectan al núcleo cuneatus, al gracilis y al complejo posterior y lateral del tálamo.

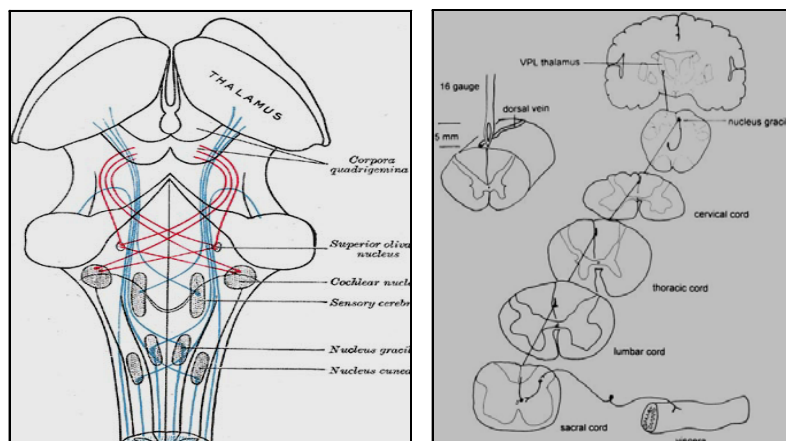


FIGURA 2 CONSTITUCIÓN Y DESTINO DE LAS FIBRAS DE LA COLUMNA DORSAL (22)

Tradicionalmente las fibras que discurren por el cordón posterior de la medula se las relaciona con la grafestesia, la discriminación epicrítica y el sentido de la posición. Tras estudios experimentales y clínicos de mielotomía reducida en casos de dolor intratable en cáncer pélvico se ha comprobado la importancia de estas vías en el dolor visceral.

La mayoría de los axones de las neuronas del asta posterior ascienden por el cordón anterolateral y se diferencian en varios tractos o fascículos con diferente nomenclatura según su destino estimado (10) (22):

- Espinotalámico llamado “antero-lateral”, a nivel medular topográficamente en paralelo con los otros tres.

- Espino-reticular, que conduce axones cruzados y también ipsilaterales.
- Espino-mesencefálico.
- Espino-límbico.

En realidad en la nomenclatura de estas vías ascendentes existe un cierto grado de confusión, pues no es extraño denominar como espinobraquio-amigdalino al tracto espinorreticular y espino-límbico o hipotalámico al espino-mesencefálico. Por otra parte es difícil si no imposible diferenciar anatómicamente estos fascículos en el cordón lateral de la médula.

Resulta de mayor interés agrupar a los haces ascendentes en dos sistemas ontológicamente diferentes que discurren agrupados en el trayecto puramente medular:

- La vía neoespinotalámica es el haz espinotalámico clásico circunscrita a la parte lateral del haz espinotalámico “lateral” y que finaliza en el tálamo. Tiene importancia señalar que el origen de este tracto espinotalámico lateral son neuronas de la lámina I, V y VI; éstas últimas en un porcentaje mayor (23), por lo que está formado prácticamente en un 75% por neuronas WDR. Además también lo forman algunas neuronas del asta anterior y de la lamina X.
- La vía paleoespinotalámica (paleo espino retículo diencefálico) (24) se corresponde con la parte medial de los cuatro tractos y es polisináptica con muchísimas conexiones. Su origen es fundamentalmente de neuronas de las láminas I y II, nociceptivas específicas. Además también lo forman algunas neuronas del asta anterior y de la lamina X.

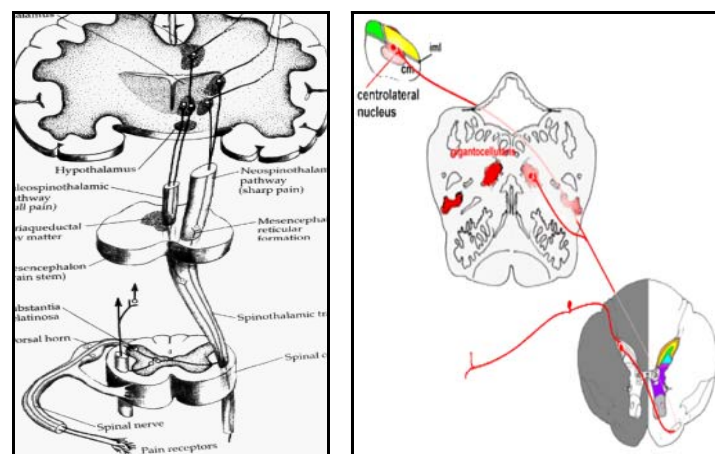


FIGURA 3 VÍAS ASCENDENTES DEL CORDÓN LATERAL

Ambas vías, neo y paleoespinotalámicas, se separan a la altura del bulbo raquídeo. Relacionar esta división con algunas características diferenciales en la percepción del dolor probablemente sea una simplificación injustificada desde una perspectiva puramente anatómica.

En el cordón anterolateral de la sustancia blanca de la médula la agrupación de las fibras ascendentes no es aleatoria pues las fibras que provienen de las neuronas de las láminas superficiales son más laterales y las de las láminas profundas se sitúan en la parte medial. Existe además una ordenación somatotrópica y a nivel medular cervical las fibras procedentes de la mitad inferior del cuerpo son las más superficiales. Estos hechos están completamente demostrados en pacientes a quienes se hizo cordotomía, comprobando que junto con las fibras que llevan la sensación del dolor también discurren las que conducen tacto y temperatura.

1.2.1.4 Sinápsis de las vías ascendentes

Las conexiones de las vías ascendentes se han podido demostrar con estudios de microscopía electrónica, con experimentos de inyección de trazadores anterógrada o retrógradamente y con inmunohistoquímica usando la enzima tirosina-hidroxilasa.

- La vía directa monosináptica del **haz espinotalámico** termina en el tálamo en los núcleos ventral posterolateral (VPLc) y dorsomedial (MD). Algunas fibras alcanzan el complejo nuclear interlaminar, directa o indirectamente.

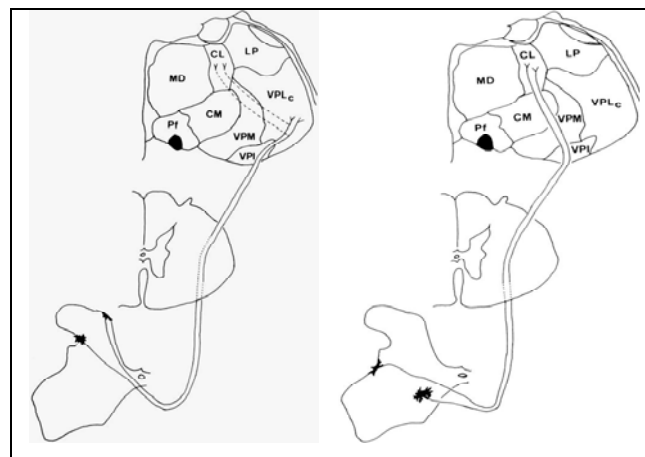


FIGURA 4 VÍA MONOSINÁPTICA ESPINOTALÁMICA. ADVERTIR SU ORIGEN EN LÁMINAS SUPERFICIALES Y PROFUNDAS DEL ASTA POSTERIOR. (21)

Las otras vías ascendentes que acompañan al haz espinotalámico en el cordón anterolateral de la sustancia blanca de la médula, comprendidas con el termino de “vía paleoespinotalámica”, hacen múltiples conexiones en el tronco cerebral y tienen proyecciones diferentes. En su conjunto conectan con la formación reticulada del bulbo, del puente y el locus ceruleus, con la sustancia

gris periacueductal o perisilviana (PAG), con el núcleo del tracto solitario y con el complejo amigdalino del mesencéfalo, tectum e hipotálamo. Hay proyecciones antes desconocidas a regiones cerebelosas.

- **El haz espinomesencefálico** se origina en las mismas células que el espinotalámico pero se proyectan a diferentes núcleos del cerebro medio:
 - (PAG).
 - Núcleos cuneiforme, intercolicular, Darksechewitch, pretectales, rojo, intersticial de Cajal, rafe magno, Edinger Wetsphal y tracto solitario.
 - Locus ceruleus.

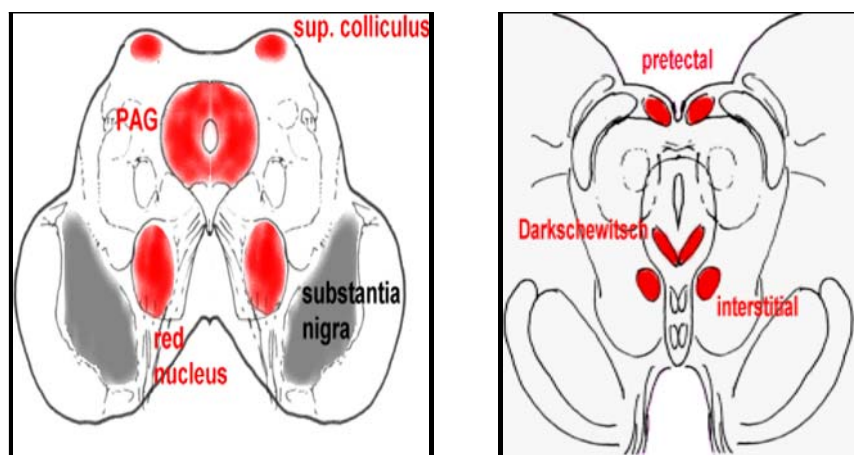


FIGURA 5 NÚCLEOS INTERMEDIOS DEL TRACTO ESPINOMESENFALICO (20)

Todos estos núcleos se distribuyen en un espacio longitudinal reducido en el que existe organización somatotrópica de forma que los núcleos más caudales reciben las aferencias de la parte inferior del cuerpo y viceversa.

- **El haz espinorreticular** tradicionalmente se situaba su origen en las neuronas de las láminas profundas del asta posterior y en las laminas VII y VIII del asta anterior, pero hoy está demostrado que también participan en su constitución neuronas de la lamina I. Termina en varios núcleos de la formación reticular y parabraquial bulbopontina:
 - Núcleos ambiguo, reticular lateral, gigantocelular, del puente y parabraquial y de Kolliger-Fuse.
 - En el locus ceruleus terminan principalmente los axones de las neuronas de la lamina I.

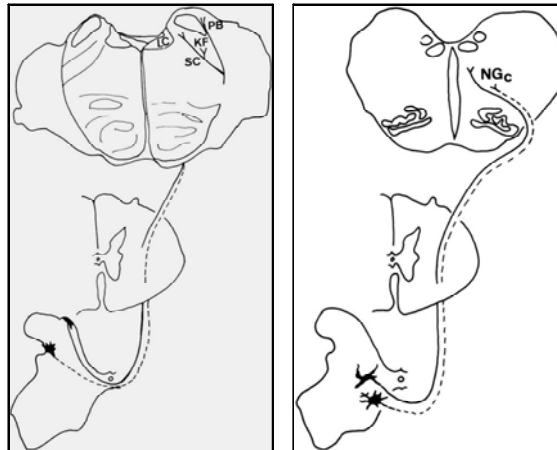


FIGURA 6 NÚCLEOS INTERMEDIOS DEL HAZ ESPINORRETICULAR. (21)

- **El haz espinolímbico** es un sistema multisináptico que incluye alguna de las terminaciones anteriores y se proyecta a:
 - Núcleos hipotalámicos: preóptico medial y dorsal, arcuato y paraventriculares.
 - Estructuras límbicas (espinolímico) en especial el núcleo central de la amígdala. Este componente se origina en la PAG y en la formación reticulada profunda del asta dorsal.
 - Algunas proyecciones espinales inervan el núcleo accumbens y los núcleos septales.

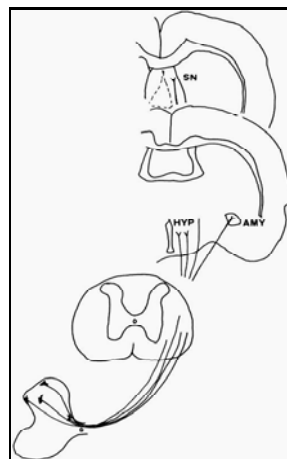
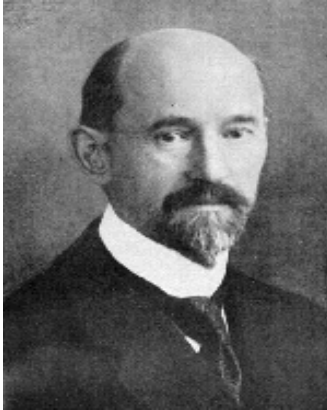


FIGURA 7 CONEXIONES HIPOTALÁMICAS Y AMIGDALINAS DEL HAZ ESPINOLÍMBICO. (21)

Las proyecciones de todos los núcleos intermedios pormenorizados en esos diversos fascículos alcanzan los núcleos del complejo medial del tálamo.

1.2.1.5 Proyección cortical de las vías y núcleos del dolor

Al no existir un centro único del dolor en muchas ocasiones se obvia esta ausencia refiriéndose de un modo genérico a “la matriz cortical del dolor”. A pesar de esto se pueden definir algunos circuitos bien establecidos (25).



Korbinian Brodmann (1868-1918) se dedicó a la neuroanatomía tras trabajar con Alois Alzheimer y desarrolló un mapa citoarquitectónico de la corteza cerebral que persiste en la actualidad. Numeró distintas áreas cerebrales de la 1 a la 52 (alguna de estas se subdividieron más tarde). Posteriormente los neurólogos Mountcastle y el portugués Damasio de finales del siglo pasado, propusieron diferenciar tres clases de áreas según el predominio de determinadas capas de la corteza cerebral conocidas por los estudios histológicos antiguos basados en la tinción de Golgi:

- Áreas primarias en las que predomina la capa 4, granular interna, de células estrelladas con función de recepción y de proyección.
- Áreas secundarias en donde predominan las capas 2 (granular externa), 3 (piramidal externa) y 4; tienen función de codificación, integración e interpretación.
- Áreas terciarias en las que predominan las capas 2 y 3 con función de solapamiento y asociación de diferentes modalidades de información.

Las áreas corticales relacionadas con el dolor pertenecen a las tres categorías enumeradas.

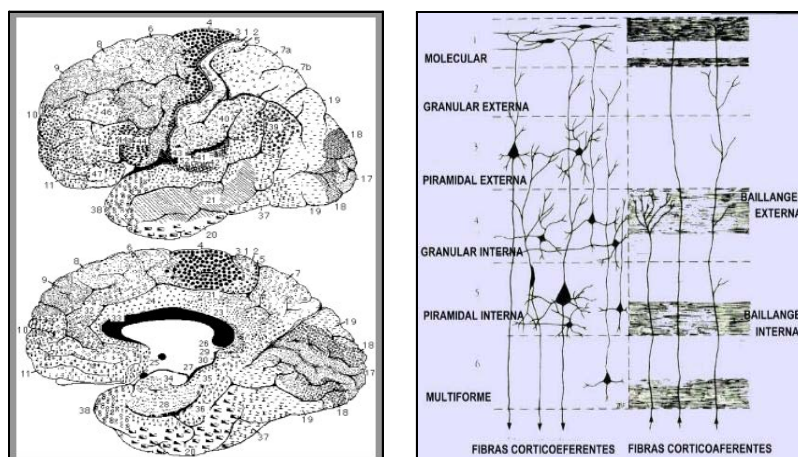


FIGURA 8 DISTINTAS ÁREAS CORTICALES. CAPAS HISTOLÓGICAS DE LA CORTEZA (UNIV. CHICAGO. NEUROLOGY)

La parte monosináptica de la vía espinotalámica ventrolateral se proyecta directamente al córtex somestésico primario parietal SI (Área Brodmann (AB) 1,2 y 3) y al córtex somestésico secundario SII (AB 5). El córtex sensitivo SI y SII tiene a su vez otras proyecciones:

- Al córtex parietal posterior (AB7b) (se puede considerar área somestésica secundaria) desde donde se conecta con la corteza de la ínsula de Reil (AB 13, 14,15), y de aquí con la amígdala.
- Al hipocampo: vía corticolímbica, concretamente a la corteza cingulada (AB 23, 24,25, 26,30 y 33), en especial a la zona geniculada y media.
- Al córtex prefrontal de las AB 9 y 10.
- Al área motora primaria (AB4) y suplementaria (área premotora) (AB6).

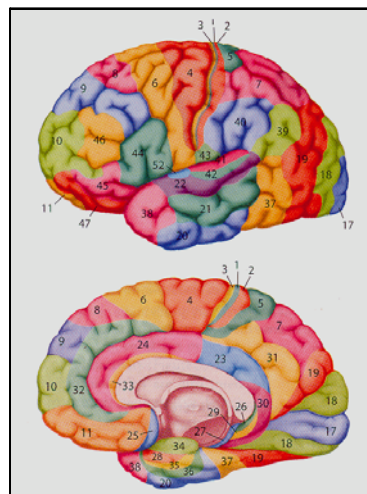


FIGURA 9 ÁREAS CORTICALES RELACIONADAS CON EL DOLOR: 1,2,3,4,6,5,7,9,10,13,14,15,23,24,25,26,30 Y 33

El córtex cingulado del hipocampo tiene múltiples aferencias y proyecciones:

- Aferencias:
 - Ínsula: El lóbulo insular (lóbulo central), es una región cerebral lateral al núcleo lentiforme en el fondo del surco lateral cubierta por los lóbulos frontal, parietal y temporal. La describió Johanann Christian Reil y lleva su nombre desde la anatomía de Henry Gray Windsor (1825-1861; "Anatomy, descriptive and surgical", Londres 1858, Filadelfia 1860).
 - Sistema talámico medial.
 - Córtex parietal posterior.

- Proyecciones:
 - Córtex prefrontal.
 - Área motora suplementaria.
 - Amígdala.

Todos los centros superiores corticales y subcorticales están íntimamente interconectados y en todo este sistema existen vías que se cruzan en distintos niveles: en la médula y en otras regiones del tronco como el bulbo, el puente y los pedúnculos.

1.2.1.6 Vías descendentes moduladoras

Las vías descendentes se denominaron inicialmente sistema descendente analgésico desde que en el año 1969 Reynolds comprobara que se podía hacer cirugía abdominal en ratas sin anestesia estimulando la PAG, hoy es preferible llamarle sistema descendente modulador porque su acción puede ser también excitadora. El origen anatómico de estas vías comienza fundamentalmente en la PAG pero también participan otras estructuras:

- Núcleo rostromedial medular, núcleo del Rafe magno y de la línea media bulbopontina, otro grupo de núcleos entre los que anatómicamente se han individualizado varios: obscurus, pallidus, medio del puente y dorsal del rafe de la medula y del bulbo. El núcleo del trato solitario, muy próximo al núcleo del X par, es largo y tiene dos zonas diferentes: la rostral más pequeña y la caudal de mayor tamaño. El Locus ceruleus y subceruleus y los núcleos parabraquiales (área de la región dorsolateral del puente) (A5 A6 A7) envían proyecciones descendentes cruzadas al asta posterior inervando las laminas I, II y V. El Núcleo de Kolliger-Fuse y otros de la formación reticular bulbar con proyección ipsilateral.

Estos centros están conectados directamente con la PAG y la sustancia reticular vecina (región pretectal anterior que antiguamente se relacionaba con el sistema visual y hoy se acepta que es parte del sistema somatosensorial). Asimismo reciben aferencias corticales y de otros niveles altos de SNC:

- Córtex prefrontal.
- Sistema límbico: núcleo central de la amígdala, cíngulo anterior e ínsula.
- Hipotálamo: núcleo arcuato, núcleos preópticos y paraventriculares.
- Tálamo: En humanos está demostrado que la estimulación de los núcleos VPL y VPM produce analgesia en algunos síndromes dolorosos, pero no está claro a través de qué conexiones, si por las vías descendentes o por circuitos corticales.

La sustancia gris periacueductal está estratégicamente situada y se relaciona claramente con los núcleos mediales del hipotálamo, especialmente

los núcleos del complejo amigdalino subyacentes al uncus en la parte anterior del hipocampo. La PAG tiene una organización rostrocaudal y su manipulación suscita diferentes respuestas simpáticas además de analgesia. Algunas proyecciones de la PAG son directas hacia la médula, pero la mayoría son indirectas.

En la médula se configuran dos tractos: el lateral dorsal y el ventral, cuyo destino es las neuronas nociceptivas del asta posterior de forma directa o a través de interneuronas.

Las vías descendentes también conectan con las neuronas medulares del núcleo intermedio lateral (lámina VII) y núcleos motores de las láminas VIII y IX.

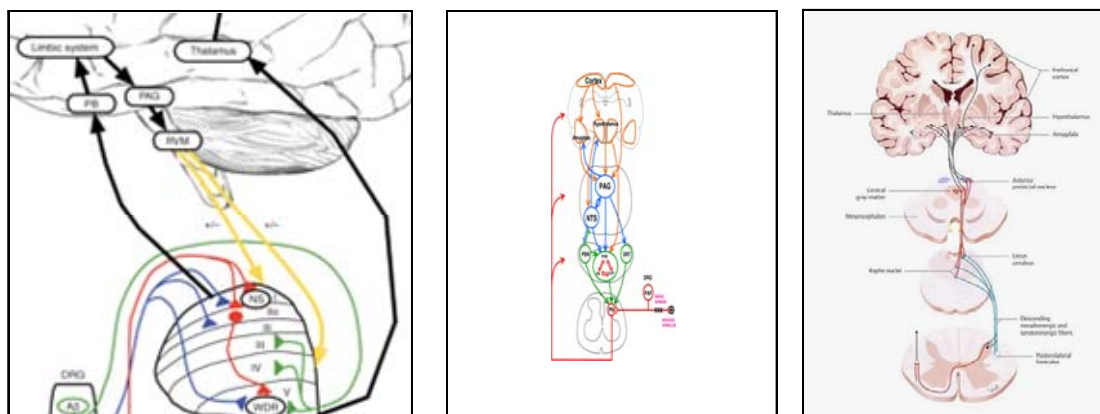


FIGURA 10 ESQUEMA DE LA VÍA DESCENDENTE MODULADORA, LOS TRACTOS MEDULARES Y LOS PRINCIPALES NÚCLEOS DE ORIGEN. (8) (15) (21)

Elementos de la glía medular se interrelacionan con las conexiones de las vías descendentes y también con los orígenes de las vías de proyección ascendente (21).

En esencia y simplificando, en el sistema de recepción y respuesta al dolor se configuran dos arcos con origen y fin en el asta posterior: uno ascendente hasta el tálamo y el córtex con ramas indirectas a la sustancia reticular de la médula y gris periacueductal y un tracto descendente desde la corteza al asta posterior. La estructura sugiere de inmediato la probabilidad de que este sistema posea un mecanismo de feedback. (26)

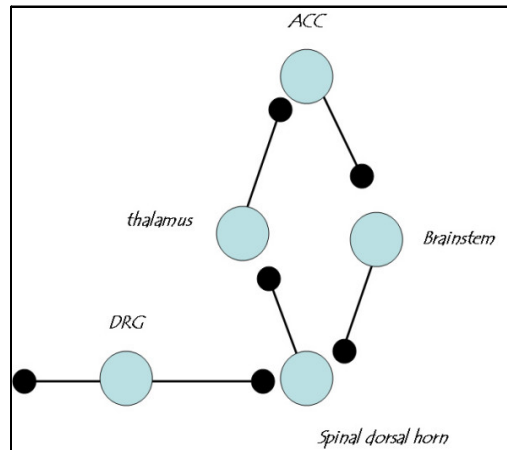


FIGURA 11 CIRCUITOS ASCENDENTE Y DESCENDENTE DE LAS VÍAS Y CENTROS DEL DOLOR POSIBLEMENTE CON MECANISMO FEEDBACK. (26)

1.2.2 Fisiología y bioquímica de la nocicepción

1.2.2.1 Estímulos nociceptivos

Los estímulos nociceptivos pueden ser de naturaleza química, mecánica o térmica y actúan sobre los receptores de las fibras A δ y C:

- Cuando las fibras A δ reciben estímulos mecánicos de umbral bajo se producen sensaciones de tacto. Otras fibras A δ reciben estímulos mecánicos de umbral mucho más bajo y son los que se relacionan con el dolor.
- Las fibras C responden a estímulos químicos, mecánicos y térmicos y debido a ésto se denominan receptores polimodales.
- Existen además otros nociceptores denominados silentes o durmientes (posiblemente son la mayoría) que sólo se excitan en determinadas circunstancias patológicas, especialmente cuando se sensibilizan por fenómenos inflamatorios o a través de productos de células inmunes locales como bradiquinina, serotonina y citoquinas.

En el dolor la mayoría de los estímulos son polimodales y actúan a través de mediadores endógenos procedentes de las propias fibras lesionadas, de fenómenos inflamatorios relacionados y de mecanismos de defensa acompañantes.

Las fibras nerviosas lesionadas liberan sustancias excitadoras como el factor de crecimiento nervioso (MGF), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o la sustancia P. Estas sustancias tienen efecto intracelular, abriendo los canales de sodio aumentan la concentración celular del ión.

En las células dañadas hay mediadores directos como protones y potasio e indirectos, a través de la vía de la fosfolipasa, como leucotrienos y prostaglandinas.

Los mediadores inflamatorios son diversos: citoquinas (bradiquinina plasmática), histamina de células cebadas, serotonina plaquetaria y radicales libres, especies oxígeno reactivas (ROS) que sin ser excitadores directos potencian la acción de citoquinas y prostaciclina...

1.2.2.2 Conducción de los estímulos

Las fibras nociceptoras tienen diferente velocidad de conducción, comparativamente rápida en el caso de las fibras A δ y más lenta para las fibras amielínicas polimodales C.

Este hecho explica el fenómeno conocido como “de los dos dolores”: inmediatamente tras el estímulo nociceptivo se transmite un dolor agudo muy localizado al que le sigue un dolor más intenso y persistente (fibras C).

La estimulación repetitiva en la mayoría de los órganos sensoriales conduce a la fatiga y una menor respuesta, pero se ha demostrado que en las fibras C ocurre el fenómeno contrario; con menor umbral reaccionan con sensibilidad aumentada y la respuesta es mayor y más duradera. Este fenómeno se denomina sensibilización periférica y se relaciona con algunas eventualidades patológicas.

En 1965 Meltzer y Wall (27) proponen la que fue su famosa teoría de la puerta: el dolor es causado por una lesión tisular pero existe una “puerta moduladora” a nivel del asta dorsal de la médula que gradúa el paso de los estímulos procedentes de los nociceptores. De este modo, la puerta aumenta o disminuye la transmisión de los impulsos nerviosos y existe un balance entre excitación e inhibición, y en algunos casos se producen reflejos, por un mecanismo que se ha denominado “control difuso inhibitorio de la nocicepción” (DNIC diffuse noxious inhibitory control) (28). La idea básica está bien comprobada, las neuronas del asta posterior se relacionan entre ellas, pero en la actualidad se opina que es demasiado simple.

1.2.2.3 Neuroquímica de la nocicepción

1.2.2.3.1 Transducción

La transducción consiste en convertir el estímulo polimodal nociceptivo en una señal eléctrica que despolariza la membrana de las neuronas del ganglio dorsal. Esto sucede porque se activan proteínas y/o canales iónicos que son despolarizantes (26).

Las proteínas transductoras pertenecen a amplias familias y no hay ninguna proteína o gen relacionado a un único proceso sensitivo específico.

La proteína transductora más conocida y de origen filogenético más antiguo es el receptor de vaniloides cuyo gen se denomina TRPV (receptor potencial transitorio de los vaniloides). Esta proteína pertenece a una familia de la que se conocen varios miembros, al menos hay seis subtipos. La activación de la superfamilia TRP/ receptores vaniloides de canales iónicos responde a distintos estímulos, la capsaicina agente activo de los pimientos picantes, kinasas intracelulares activadas por la inflamación, proteínkinasa A y C (PKA y PKC), estímulos químicos y cargas electrostáticas. Inicialmente se pensó que estas proteínas eran exclusivas de las fibras y cuerpos de las neuronas C, pero hoy se sabe que están presentes en numerosos tejidos sobre todo en las “puertas de entrada” (conjuntiva, aparato digestivo, piel y pulmones) y también en otras muchas partes del SNC (subcortical y principalmente glía y astrocitos). En la actualidad no se conoce con precisión el ligando intracelular de TRPV, en especial del receptor TRPV1, aunque son candidatos algunos cannabinoides (29) (30).

La activación de los receptores TRPV1 provoca entradas de calcio y sodio en las neuronas con los fenómenos despolarizantes consiguientes.

Recientemente se ha estudiado con atención otro miembro de esta familia, el TRPA1 (Transient, Receptor Potential A1), activador no selectivo de los canales de calcio y relacionado con la nocicepción inflamatoria. La sobreexpresión de este transductor provoca hiperalgesia; se ha conseguido bloquearlo en trabajos experimentales y desde un punto de vista práctico esta nueva vía podría tener interés clínico (31).

Se han estudiado otros numerosos factores celulares de transcripción en el dolor. De particular interés han sido los trabajos sobre el gen cFOS y su producto intracelular la proteína FOS. Se ha comprobado que se produce en la medula espinal y otras muchas áreas involucradas en los circuitos del dolor, corteza, amígdala, hipotálamo y formación reticular. Fos es un protooncogen incluido en los llamados factores inducibles de transcripción (ITFs) y su expresión se correlaciona extremadamente bien con los estímulos dolorosos. Otros ITFs son las proteínas Jun y Krox. Después de una estimulación dolorosa mantenida, la expresión de Fos desaparece de dos a siete días coincidiendo con el incremento neuronal de neuroquinina y de receptores de glutamato. Determinadas situaciones patológicas pueden condicionar una producción crónica de Fos. Es interesante que diferentes técnicas anestésicas alteren la expresión de esta proteína, inhibiéndola completamente con bloqueos neuroaxiales y reduciendo la expresión al 50% con fentanilo, mientras que halotano y N₂O no lo influyen (32). Es objeto de debate la participación que puedan tener a este respecto la inhibición de la expresión de determinados receptores opioides (33).

Existen otros factores de transcripción constitutivos menos estudiados en el dolor como la proteína CREB (AMPC response element-binding).

1.2.2.3.2 Neurotransmisión

En la actualidad hay más de 50 neurotransmisores propuestos como tales, unos aceptados y que cumplen con los criterios de Sir Henry Dale, Nobel de Medicina en 1936 (34); y otros potenciales. Esto conduce a una notable complejidad que hace difícil proponer un esquema claro en cuanto a su participación en el proceso de la nocicepción y del dolor. Una posible forma de estudio es dividirlos en cuatro grandes grupos según en qué lugares predominan (15):

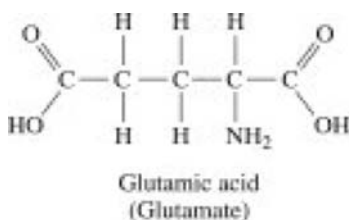
- Aquellos que predominan en los terminales de las fibras y en las sinapsis del asta posterior: *Glutamato y sustancia P*.
- Aquellos presentes en vías descendentes y que predominan en las neuronas del asta posterior: *Acetilcolina, GABA, péptidos opioides, neuropéptido FF, colecistoquinina, neurotensina y galanina*.
- Neurotransmisores casi exclusivos de la vía descendente: *Sistema monoaminérgico (noradrenérgico y serotoninérgico) y no monoaminérgicos como la histamina, vasopresina y oxitocina*.
- Otros neurotransmisores ubicuos no generados en lugares específicos del sistema nervioso: *Cannabinoides y adenosina*.

Resulta práctico desde un punto de vista general hacer dos distinciones dependiendo de los receptores que activan los neurotransmisores:

- Neurotransmisores ionotrópicos (monoaminas) de respuesta rápida unidos a canales iónicos, tipo glutamato.
- Neurotransmisores metabotrópicos (péptidos) unidos a proteína G y que requieren la síntesis de mediadores intracelulares por lo que presentan un tiempo de respuesta más lento, tipo sustancia P.

a. Neurotransmisores predominantes en los terminales de fibras y sinapsis del asta posterior:

a.1. Glutamato



Es el aminoácido excitador por excelencia y se encuentra distribuido por todo el SN. Es el principal protagonista en las sinapsis entre las neuronas del ganglio dorsal y las del asta posterior. Despolariza la membrana actuando sobre diferentes receptores conocidos (8) (26):

- **Receptores AMPA (ácido α amino 3 hidroxí 5 metil 4 isoxazopropiónico):** Presentan una estructura tetramérica con cuatro subunidades, GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4, homo o heteromérica. Resulta curioso que en

función de la presencia o no de ciertas subunidades, el receptor adquiere distintas propiedades electrofisiológicas, por ejemplo aunque estos receptores son permeables principalmente a los cationes de sodio y en ocasiones también al calcio, la presencia de la subunidad GluR2 disminuye la permeabilidad al calcio. Los canales permeables al calcio están implicados en procesos de plasticidad neuronal a largo plazo.

- *Receptores NMDA (N metil aspartato)*: Presentan una estructura tetramérica con cuatro subunidades, NR1, NR2, NR3 y NR4, homo o heteromérica. Son permeables a los cationes sodio y calcio siempre que aparezca la subunidad NR1 asociada al coagonista glicina y la subunidad NR2 asociada al glutamato, imprescindibles para la conformación el canal iónico. La subunidad NR1 consta de tres segmentos transmembrana (TM), un dominio P que forma el poro del canal, un extremo N extracelular y otro C intracelular, con un dominio extracelular entre TM3 y TM4. Los receptores NMDA median respuestas excitadoras postsinápticas y juegan un papel muy importante en procesos de plasticidad neuronal a largo plazo, desarrollando fenómenos de potenciación o de depresión.
- Receptores KA (kainato).
- Los receptores unidos a proteínas G son receptores metabotrópicos, involucran en sus estructuras proteínas transductoras de señales y la acción está mediada por segundos mensajeros. Suelen producir una respuesta más lenta. Están constituidos por siete segmentos TM, un extremo N terminal extracelular y un extremo C terminal intracelular.

El estímulo nociceptivo agudo, o la estimulación eléctrica de los nervios, conduce a la liberación de glutamato en las fibras aferentes y en primera instancia activa los receptores AMPA que se hacen permeables al sodio en la membrana postsináptica.

Este mecanismo es la respuesta normal al estímulo del tacto o al nociceptivo de pequeña intensidad.

Si el estímulo sobre las fibras C es más intenso o repetitivo sucede una amplificación en la respuesta de las neuronas del asta posterior, fenómeno que se denomina “*wind-up*” y se debe a la activación de los receptores NMDA (24). En ausencia de ese tipo de estímulos los receptores NMDA están cerrados y bloqueados por iones magnesio, comunes en las células nerviosas. Cuando la despolarización es lo suficientemente continua o intensa se elimina el bloqueo y el receptor NMDA se abre y hace permeable al calcio la membrana de la neurona. Los receptores NMDA son esenciales en la sensibilización de las neuronas del asta dorsal tanto específicas como intercalares. La entrada de calcio en la neurona provoca que los receptores AMPA sean más eficaces y permeables. Por otra parte también se activan varios efectores potenciadores, entre ellos la NO sintetasa (el NO celular tiene fuentes glutaminérgicas y otras distintas aunque por el momento su acción concreta no está establecida),

proteíntinas y factores de transcripción que pueden inducir síntesis proteica “de novo”.

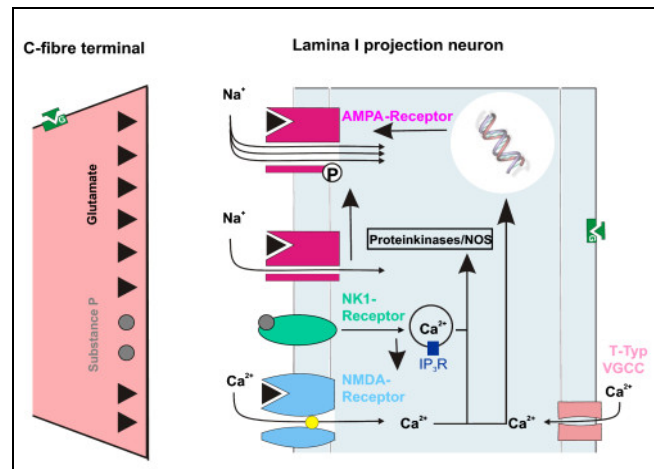


FIGURA 12 POTENCIACIÓN DE LOS RECEPTORES AMPA TRAS LA APERTURA DE LOS RECEPTORES NMDA A TRAVÉS DE MECANISMOS INTRACELULARES DE TRASDUCIÓN CALCIO DEPENDIENTES Y TRASCRIPCIÓN A TRAVÉS DE PROTEIN-KINASAS. (35)

En definitiva el “wind-up” es una respuesta a estímulos persistentes mediada por receptores NMDA que amplifica la despolarización de las neuronas del asta dorsal que se denomina plasticidad sináptica.

En otras regiones supraespinas como el tálamo y la corteza los receptores NMDA participan en procesos de sensibilización y de excitación.

El glutamato también actúa sobre otros receptores metabotrópicos y KA que cooperan con los NMDA en las corrientes de calcio intracelular. (35)

a.2. Sustancia P

La sustancia P es el neuropéptido más conocido junto con el CGRP de la proteína G. En las neuronas dorsales hay una provisión masiva de sustancia P sobre todo en las células que tienen receptores NK1 (neuroquininas), también abunda en núcleos centrales supraespinas. La apertura de estos receptores permite el paso de calcio extracelular al citosol. Esta entrada de calcio provoca la excitación de una fosfolipasa que a su vez pone en marcha mecanismos para aumentar el aporte de calcio desde depósitos intracelulares, mitocondriales y ATP dependientes; el resultado final es una enorme concentración de calcio, hasta cien veces mayor que la concentración basal. El efecto despolarizante es evidente y se expresa facilitando el proceso de exocitosis, con ligandos aun no precisados. En este proceso se asiste también a una inhibición sobre otros receptores, concretamente receptores GABA y glicina.

Glutamato y sustancia P se liberan simultáneamente, pero el glutamato tiene un radio de acción limitado porque existen mecanismos de recaptación muy

eficaces. Por el contrario, los neuropéptidos y la sustancia P carecen de sistemas de recaptación y su acción se puede hacer a distancia por difusión, fenómeno que incrementa la excitabilidad.

Según el tipo de receptores (y consecuentemente diferente respuesta a estímulos) en las neuronas del asta posterior se pueden diferenciar al menos cuatro tipos de sinapsis (26):

- Sólo NMDA receptores.
- Receptores NMDA y AMPA.
- Receptores NMDA, AMPA y KA.
- Además hay un cuarto tipo que tiene todos los receptores de glutamato así como NK1 y NK2.

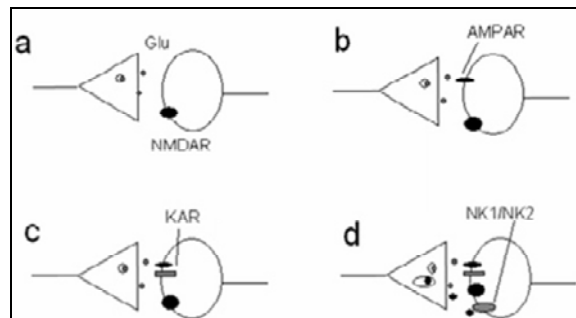


FIGURA 13 LOS CUATRO TIPOS DE SINAPSIS DE LAS NEURONAS DEL ASTA POSTERIOR (26):

- A) SOLO RECEPTORES NMDA
 B) RECEPTORES NMDA Y AMPA
 C) RECEPTORES NMDA, AMPA Y KA
 D) ADEMÁS, RECEPTORES NK1-2

b. Neurotransmisores presentes preferentemente en las neuronas del asta posterior

b.1. Acetilcolina

La acetilcolina modula la nocicepción por su acción sobre receptores muscarínicos, de los cuales se conocen cinco subtipos; tres de los receptores muscarínicos presentan actividad excitadora, son los M1, M3 y M5; mientras que M2 y M4 son inhibidores. También actúa sobre receptores nicotínicos y son numerosos los conocidos; entre ellos la variante $\alpha 4\beta 2$ es la que predomina en el sistema nervioso e induce la formación de glicina en las neuronas superficiales del asta posterior y éste puede ser un mecanismo para su acción antinociceptiva en la medula.

Las neuronas colinérgicas se localizan predominantemente en las láminas III y IV desde donde arborizan a zonas superficiales y profundas.

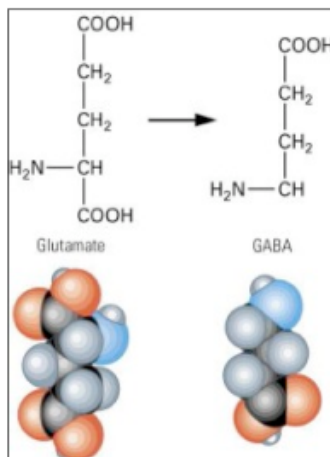
En conjunto las acciones colinérgicas son de índole inhibidora (cooperan con el GABA), probablemente antagonizando los efectos noradrenérgicos a través de receptores muscarínicos y potenciando las acciones serotoninérgicas a través de los receptores nicotínicos.

b.2. Gaba y glicina

El ácido γ amino butírico (GABA) es considerado el aminoácido inhibidor más difundido: su mayor concentración está en el cerebelo, también en corteza, sistema límbico, hipotálamo, glía y en hipófisis e islotes del páncreas. Esta gran ubicuidad hace discutible colocarlo en este apartado, no obstante así se hace debido a su relevancia en el control inhibitorio de la vía descendente y su gran presencia en el asta dorsal, núcleo intermedio y neuronas motoras.

El GABA se sintetiza a partir de la descarboxilación del glutamato. Existen distintos tipos de receptores GABA:

- Receptores GABA_A y GABA_C que son ionotrópicos.
- Receptores GABA_B de tipo metabotrópicos.



Los más abundantes en el SNC y más estudiados son los receptores GABA_A. Son receptores pentaméricos formados por las subunidades α (1-6), β (1-3), γ (1-3), δ, ρ (sólo en receptores GABA_C) y ε permeables al anión cloro. Presentan cuatro segmentos TM con un gran dominio hidrofóbico N terminal extracelular que constituye el sitio de unión de los agonistas de estos receptores y un extremo C terminal corto. El segmento TM2 constituye el canal iónico y entre TM3 y TM4 se encuentra un dominio hidrofílico citoplasmático. Las subunidades γ2 y γ3 confieren sensibilidad a las benzodiazepinas cuando se asocian a las subunidades α y β.

Cuando un agonista se une al extremo N terminal se activa el receptor y como consecuencia se abre el canal de cloro asociado y entra ese anión en la célula, produciendo hiperpolarización.

Los receptores GABA presentan numerosos puntos de unión y por tanto de regulación fisiológica y también farmacológica en su estructura. Aparte del punto de unión del agonista típico, el péptido γ-amino-butarato, hay puntos de unión específicos para benzodiazepinas, barbitúricos, anestésicos generales y para neuroesteroides endógenos producidos por la inflamación (36). En general el resultado de la interacción con estos fármacos desarrolla una respuesta sedativa mediada mayoritariamente por las subunidades α1β2γ2 y una respuesta ansiolítica mediada en la α2β3γ2.

La acción del GABA en condiciones de reposo tiene un efecto tónico, y en respuesta a estímulos nociceptivos abre canales de cloro como se ha indicado,

pero además potencia la corriente de potasio e inhibe la de calcio, con lo que se contribuye a la hiperpolarización de las neuronas con el resultado de la inhibición de la conducción del impulso nervioso (37).

De forma experimental se ha podido constatar que no todas las acciones del GABA son antinociceptivas, pues en regiones supraespinas como la formación reticular bulbar se potencian mecanismos noradrenérgicos pronociceptivos.

La acción de la glicina se superpone a la de los receptores GABA_A, favoreciendo las mismas corrientes de cloro que producen la hiperpolarización de las neuronas.

Se considera importante el papel del GABA y de la glicina en la modulación del sistema simpático a través de las neuronas del núcleo intermediolateral, lámina VII.

b.3. Péptidos opioides

En la actualidad se conocen varios receptores opioides y numerosos ligandos endógenos procesados a partir de distintos precursores proteicos, pero no se puede constatar la existencia de una correspondencia obvia entre un determinado péptido y un determinado receptor.

En el asta posterior, y en cualquier sitio del sistema nervioso, existen varios receptores opioides en una misma neurona, pero no está totalmente aclarado su significado fisiológico.

Referimos alguno de los péptidos opioides mejor conocidos:

- *Enkefalinas*: Fundamentalmente inhibitorias a través de dos mecanismos, uno directo por la vía ascendente activando centros supraespinas inhibidores y otra indirecta propiamente en el asta posterior que se opone a la acción de las vías descendentes de tipo facilitador. Su acción es similar a la del GABA.
- *Dinorfina*: Este 17º aminoácido péptido opioide es único entre todos los demás porque suscita facilitación e inhibición de la nocicepción. Interactúa predominantemente con los receptores κ y en el asta posterior se puede comportar como pronociceptivo a través de cuatro posibles mecanismos:
 - Facilitando la acción de receptores NMDA.
 - Aumentando la liberación de glutamato y sustancia P.
 - Provocando la elevación de calcio intracelular no NMDA y no opioide dependiente.
 - Favoreciendo el reclutamiento de colecistoquinina.
 - A través de otros mecanismos menos aclarados que suponen la interacción con la glía.

- *Endomorfina 1 y 2*: Estos tetrapéptidos son altamente selectivos para receptores μ . La endomorfin 2 está distribuida en las neuronas de las láminas superficiales del asta posterior. Su concentración en centros supraespinales como la formación reticular, el núcleo del tracto solitario y el hipotálamo aumenta en condiciones patológicas. No está aclarado su mecanismo de acción, sin embargo se ha demostrado que la inyección intratecal o ventricular provoca antinocicepción por activación de los receptores μ .
- *β Endorfina*: Su mayor concentración se encuentra en el núcleo arcuato del hipotálamo; su estimulación provoca antinocicepción a través de los receptores μ . En menor proporción se halla también en el núcleo del tracto solitario ponto-bulbar, aunque en esta localización se desconoce su acción.
- *Melanocortinas*: Esta denominación genérica incluye diversos neuropéptidos biológicamente activos de diversas familias. No tiene relación con los receptores opioides y todas ellas se ligan a adenilciclase, por lo que se cree que su acción es contraria a las endorfinas produciendo hiperalgesia.
- *Orfanina FQ*: Tiene un receptor específico (NOP), se considera fundamentalmente pronociceptiva, totalmente opuesta a las acciones analgésicas de los otros péptidos opioides que activan receptores η , δ ó κ .

b.4. Otros neuropéptidos

Otros neuropéptidos estudiados pero cuyas acciones no están aclaradas aún son:

- Neuropéptido FF, se considera modulador, con funciones opuestas, en centros supraespinales y en la zona segmentaria.
- Colecistoquinina, bien estudiada clínicamente por sus efectos antianalgésicos que se pueden suprimir bloqueando su receptor.
- Neurotensina, cuya acción parece limitada a regiones supraespinales.
- Galanina, de la que se conoce más sobre su distribución (en regiones centrales noradrenérgicas) que sobre su acción, aunque parece pronociceptora por bloqueo de los mecanismos inhibidores.

c. Neurotransmisores casi exclusivos de la vía descendente:

c.1. Monoaminérgicos

SISTEMA ADRENÉRGICO:

La médula espinal está inervada por un sistema adrenérgico originado en los núcleos medulares C1 y C2, así como otro noradrenérgico procedente del locus ceruleus (A5 y A6) y subceruleo (A7). Estos sistemas se proyectan en toda el asta posterior, en el núcleo intermediolateral y en las neuronas motoras.

Se conocen tres clases mayores de receptores, $\alpha 1$, $\alpha 2$ y β ; y al menos tres subtipos del primero ($\alpha 1A$, $\alpha 1B$ y $\alpha 1D$) que se caracterizan por la activación de la fosfolipasa y canales de calcio.

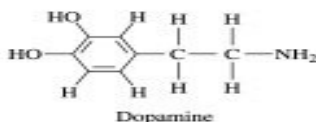
El mecanismo adrenérgico se pone en marcha **antes** de la transmisión del dolor a los centros superiores.

La estimulación central de los núcleos noradrenérgicos produce una robusta nocicepción (8). Estímulos nociceptivos intensos aceleran los mecanismos noradrenérgicos en la médula espinal; la descarga de las neuronas del núcleo intermediolateral provoca la activación del sistema simpático y es el fundamento de la repercusión cardiovascular. En este patrón se considera fundamental la activación de los receptores $\alpha 2$, que a su vez inhiben la liberación de glutamato y sustancia P. Sin embargo la activación de los receptores $\alpha 1$ produce el efecto opuesto aumentando la excitabilidad celular.

La activación de los $\alpha 2$ receptores además de suprimir la corriente de calcio inhibe el sistema adenilciclasa, facilitando las corrientes de potasio e interaccionando con otros transmisores tipo NO, GABA y acetilcolina.

Estudios clínicos y experimentales han demostrado la nocicepción provocada por la activación de los receptores $\alpha 2$; cuando se inhiben en la lámina VII en las neuronas preganglionares simpáticas aparece hipotensión y bradicardia y como efecto secundario se induce sedación, consideración importante en la perspectiva clínica.

SISTEMA DOPAMINÉRGICO:



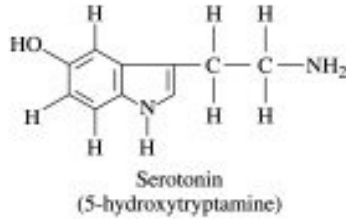
Ha recibido menos atención que los mecanismos noradrenérgicos y adrenérgicos.

Los efectos dopaminérgicos sobre el dolor son también contrapuestos y receptor-dependientes: D1 es facilitador y D2 resulta inhibidor.

El origen de este sistema se sitúa en zonas mesocorticales, formación nigro-estriada y sistema meso-límbico, sugiriendo su participación en los componentes centrales del dolor.

Experimental y clínicamente el uso de agonistas dopaminérgicos (Levodopa) se ve limitado por los efectos autonómicos y afectivos que comprometen el posible efecto analgésico.

SISTEMA SEROTONINÉRGICO:



Prácticamente toda la inervación serotoninérgica medular procede de centros supraespinales con la excepción de una pequeña parte que procede de la zona periependimaria (lámina X). El origen principal es en los núcleos rostromediales y el núcleo del rafe magno. En alguna ocasión se ha afirmado que la estimulación del núcleo del rafe magno produce una descarga exclusiva de serotonina, y esto es erróneo puesto que también provoca descarga de acetilcolina, GABA, galanina y ACTH.

La proyección del sistema serotoninérgico se hace sobre la zona superficial y profunda del asta posterior, aunque el contacto sináptico no es evidente y caben dos alternativas: que se active por transmisión ligada al volumen o por medio de interneuronas. También se proyecta a la lámina VII y al asta anterior, el núcleo intermediolateral se relaciona con el mantenimiento del tono vasomotor, y en el asta anterior regula el estado funcional de las motoneuronas. Los receptores serotoninérgicos están presentes en todos los lugares de proyección y es razonable el que la acción sea dual, con predominio de la inhibición, aunque es posible que las neuronas WDR favorezcan respuestas excitadoras.

El sistema serotoninérgico interrelaciona al menos con mecanismos GABA, opioides y noradrenérgicos

c.2. No monoaminérgicos

VASOPRESINA y **OXITOCINA** se originan en el núcleo paraventricular del hipotálamo y producen antinocicepción interactuando con péptidos opioides dinorfinas y encefalinas.

La **HISTAMINA** se produce en el núcleo mamilar del hipotálamo (que también es el origen del GABA, adenosina, galanina y otros opioides). Desde aquí parten proyecciones a la sustancia gris periacueductal, núcleo del tracto solitario y a los núcleos rostromedial y parabraquial del bulbo. Los receptores de histamina H1 y H2 son excitadores a través de glutamato, sustancia P, NMDA y neuroquininas. Los receptores H3 por el contrario son inhibidores por supresión noradrenérgica.

d. Neurotransmisores ubicuos

d.1. Cannabinoides

Hay dos clases de receptores cannabinoides: CB1 y CB2, éste último se localiza en el sistema nervioso central. CB1 se sintetiza en las neuronas del asta posterior y las del ganglio dorsal, en la PAG, en los núcleos mediales y en el núcleo del tracto solitario donde hay gran densidad de estos receptores y que podría estar en relación con las propiedades antieméticas de los cannabinoides. Se acepta en general que los cannabinoides ejercen acción antinociceptiva a nivel periférico y central en situaciones de dolor neuropático e inflamatorio.

d.2. Adenosina

La adenosina también es ubicua en células neuronales y no neuronales que utilizan la vía metabólica energética del ATP. En el asta dorsal existe un pool implicado en la modulación de la nocicepción y también está presente en estructuras supraespinales como la PAG. Se han clonado cuatro receptores de adenosina y en conjunto la activación de alguno de éstos se sigue de antinocicepción hiperpolarizando sinapsis o impidiendo la formación de SP y otros neurotransmisores (15).

1.3 Modulación de la nocicepción

Estructural y fisiológicamente se ha esbozado la complejidad de los elementos que participan en el dolor lo que induce a la conclusión de que el dolor es un proceso altamente regulado en todos sus escalones básicos:

- Fibras nociceptivas y lugar de la lesión.
- Neuronas del ganglio dorsal.
- Centro medular del asta posterior.
- Centros supraespinales intermedios: tálamo, hipotálamo, sistema reticular (núcleo del tracto solitario, núcleos parabraquiales), sustancia gris periacueductal y núcleos amigdalinos.
- Corteza y sistema límbico.

Las dos grandes estaciones, supraespinales y medular del asta posterior, están interconectadas por la vía descendente que al mismo tiempo influye en la médula sobre componentes motores y vegetativos.

Las neuronas que desde el asta posterior se proyectan hasta los centros superiores son de dos tipos: las nociceptivas específicas y las WDR, en

proporción del 25% y 75% respectivamente. Este dato es indiscutible y llevaría a la conclusión de que el dolor transmitido sería en parte específico (lámina I) y en su mayoría la información versaría sobre la intensidad del estímulo (lámina V, neuronas WDR). Ambas láminas están en realidad conectadas por interneuronas de proyección corta que pueden modular la información que se transmite pudiendo ser de signo contrapuesto, facilitador o inhibidor (interneuronas excitadoras o inhibidoras).

La modulación medular se potencia por la proyección del estímulo (Long Term Participation) LTP, a la que son susceptibles neuronas con receptores NMDA, NK1 y sustancia P, lo que sucede en el 80% de las neuronas de la lámina I (35).

La otra vía moduladora expresada en el ámbito medular está ligada a neurotransmisores, más exactamente al balance entre éstos. Un efecto no completamente dilucidado es la activación de sinapsis silentes inactivas.

La modulación segmentaria precede a la transmisión a los centros superiores.

La vía descendente puede comportarse como inhibidora o facilitadora del dolor. El mecanismo inhibidor disminuye la excitación de las neuronas de proyección directamente o indirectamente a través de neuronas intercalares. La inhibición es presináptica si afecta a la descarga de las fibras o postsináptica cuando la acción recae en las propias neuronas del asta posterior. El funcionamiento de la vía descendente no es rígido y utiliza neurotransmisores alternativos o el mismo neurotransmisor ligado a diferentes receptores. De ambas posibilidades hay bastantes ejemplos, aunque se necesita conocer con mayor profundidad la arquitectura exacta de las neuronas del asta dorsal, los neurotransmisores individuales mediados por la vía descendente y la funcionalidad más concreta de los diferentes receptores.

El influjo moderador o inhibidor de la vía descendente no sigue un camino anatómico inequívoco, aunque hay indicios que sugieren que la facilitación discurre por el fascículo dorsolateral y la inhibición por el fascículo ventrolateral.

La vía descendente establece contacto con el sistema vegetativo y el motor, de esta forma se modula en cortocircuito el foco de la lesión desencadenándose reflejos de escape, o bien sobre la propia fibra aferente se propicia potenciación simpática y amplificación en algunos estados patológicos como cuando existe daño neural.

El sistema dual modulador también interacciona con células no neuronales residentes en la médula: células de la glía, o inmigradas, células inmunocompetentes que acceden por daño tisular o por menoscabo de la barrera hematoencefálica (BHE) (38). La importancia exacta de estas interacciones por el momento se desconoce pero se supone que participan en la transmisión y modulación del dolor (39).

Otras sustancias de fuentes anatómicas no definidas actúan como moduladoras: NO y prostaglandinas, son fundamentalmente facilitadoras y adenilciclase y cannabinoides actúan como inhibidoras. Se concede importancia al BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) que actúa sobre receptores tirosinquinasa y potencia la transmisión del impulso doloroso.

En definitiva, fisiológicamente en el dolor hay mecanismos reguladores activados por la apreciación del peligro y que equilibran la señal dolorosa. En reposo la inhibición atempera la señal nociceptiva pero a continuación la facilitación activa mecanismos de escape. Se trata pues de un mecanismo **homeostático**. Inicialmente, y durante el estímulo de carácter analgésico se produciría una activación de reacciones hiperalgésicas sucesivas que teleológicamente permitirían evitar el riesgo de que el daño tisular aumentase.

La integración en este sistema de los múltiples neurotransmisores y receptores es complicada pero se puede elaborar un esquema que contempla tres centros: supraespinal y central, y medular con dos estaciones, las neuronas intercalares y las de proyección unidas a las neuronas del ganglio dorsal. En estos tres centros se pueden integrar con cierta facilidad neurotransmisores y receptores con funciones opuestas.

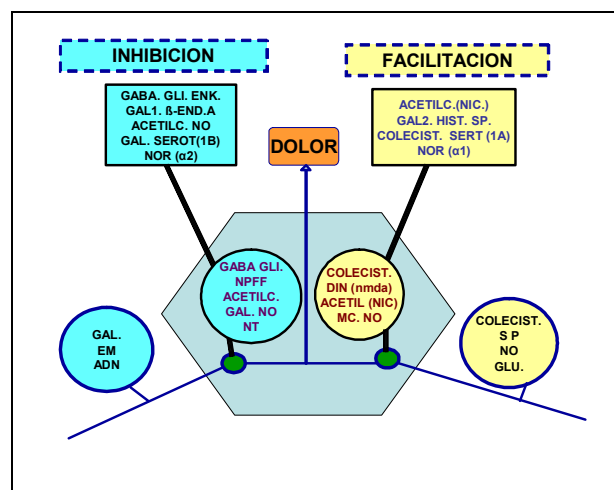


FIGURA 14 NEUROTRANSMISORES FACILITADOTES O INHIBIDORES DE LA VÍA DESCENDENTE

1.4 Percepción y dimensiones del dolor

El dolor es con frecuencia más intenso que otras sensaciones somáticas, existe poca adaptación, hay sumación temporal y espacial y se percibe como algo invasivo para el cuerpo y para la conciencia (16) (23) (26). El dolor se comprende en la actualidad como una representación del estado fisiológico del cuerpo (homeostasis- interocepción) con dos componentes:

- Sentimiento (feeling).
- Motivación.

Esto es similar a lo que ocurre con otras sensaciones como la temperatura, comezón, hambre y sed; y opuesta a la exterocepción del tacto.

Es conveniente pues diferenciar cuatro componentes en la apreciación del dolor:

- La información sensorial.
- La dimensión cognitiva, percepción.
- El componente afectivo: dimensión emocional (lo contrario al placer).
- Fenómenos derivados de naturaleza vegetativa o motora.

El primer componente parece en principio simple y consiste en la proyección directa desde el tálamo a la corteza somato-sensorial SI SII de los estímulos nociceptivos. Estas dos áreas tienen claras conexiones de ida y vuelta con:

- El área motora suplementaria.
- Con el córtex parietal posterior; implicados en las otras dimensiones del dolor.

SI-SII es el sustrato de los aspectos discriminativos del dolor: localización, intensidad, cualidad y perfil temporal, confirmado en sólidos estudios (23). Es menos clara por el contrario la implicación de SI-SII en la dimensión cualitativa, aunque hay estudios neurológicos que lo sustentan y probablemente se debe a interconexiones de esta región con el sistema límbico.

En el componente afectivo del dolor intervienen áreas corticales que a su vez se relacionan con núcleos y sistemas subcorticales mesencefálicos y del tronco cerebral. Han merecido atención teóricamente y empíricamente por parte de la neurociencia del conocimiento. Las áreas corticales no cognitivas relacionadas con los aspectos motivacionales y afectivos del dolor son:

- La corteza del cíngulo (AB 24,32) y de la ínsula (parte cortical del sistema límbico).
- El córtex parietal posterior.
- El córtex prefrontal. (AB 9,10, 46)

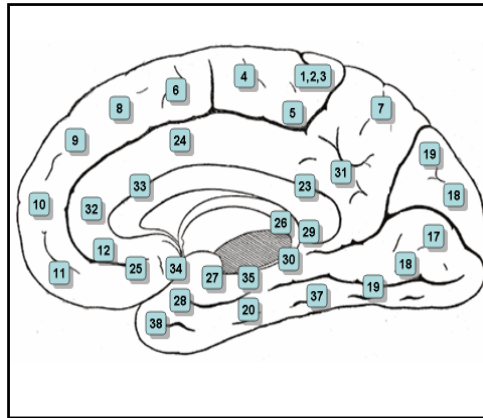


FIGURA 15 MUCHAS DE LAS AB CORTICALES RELACIONADAS CON LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN EL PLANO MEDIAL DE UN CEREBRO HUMANO

El córtex prefrontal y el complejo parietal posterior tienen numerosas proyecciones corticofugales:

- El prefrontal proyecta al núcleo serotoninérgico del rafe magno y por lo tanto a la vía descendente moduladora; de este modo constituye una estación intermedia entre el córtex sensorial y el de la ínsula. En la actualidad se tiene un concepto coordinado de los sistemas corticales que participan en el dolor, y el córtex prefrontal se considera importante en las funciones cognitivas (40), relacionado con procesos de supervisión, atención e inhibición de la respuesta dependiendo del estado psicológico del sujeto (41). También se le atribuye la capacidad de definir prioridades y elaborar estrategias (la lobotomía frontal ocasiona asimbolia).
- El complejo parietal posterior es un área asociativa multimodal en la que convergen informaciones auditivas, visuales, somáticas y de la memoria (es por tanto un centro integrador). También conecta con el córtex prefrontal, y comparte sus asociaciones.

En la ínsula, funcional y anatómicamente se diferencian dos zonas, la anterior relacionada con el olfato, el gusto y el sistema autónomo y la posterior, granular, relacionada con funciones auditivas, somestésicas y esquetomotoras. La ínsula se considera paleocorteza y se asimila a funciones encaminadas a la supervivencia y homeostasis. Se conecta con el complejo nociceptivo a través del tálamo de forma directa desde el núcleo posterolateral o indirectamente a través del núcleo ventromedial. Su lugar estratégico sugiere una función en el procesamiento de las aferencias y una conexión con elaboración más cognitiva. Se considera importante en el procesamiento del dolor, recibe información de SII y se conecta con corteza prefrontal, corteza del cíngulo, amígdala y giro del hipocampo. Se relaciona con la memoria, el afecto y la atención (42); y también con la orientación visual nociceptiva (41) (43). Las conexiones entre la ínsula y la amígdala, en macacos de experimentación, es uno de los modelos neurofisiológicos para el estudio de la respuesta vegetativa al dolor.

Cíngulo anterior y medio y región anterior de la ínsula se activan en sujetos que observan dolor ajeno; en esta situación también responde el área motora suplementaria y la presuplementaria. Son áreas próximas a las que se activan en el dolor propio, se interpreta como una reacción “en espejo”: se provocan reacciones motoras de flexión del miembro y de selección y organización de los movimientos sin que sea necesario que se elaboren estados emocionales complejos como la compasión. Las áreas mediales del cíngulo son una interfase entre el control motor, estado emocional y conocimiento. El área motora suplementaria está organizada para reconocer y promover categorías etiológicas del movimiento entre ellas los movimientos defensivos. En este proceso defensivo también participa el cíngulo posterior (23d) conectado al córtex parietal posterior y donde se integra con informaciones visuales (44).

Sucesivas re-representaciones en la parte anterior de la ínsula ocurren en el lado no dominante y conducen a una metarrepresentación de muchas situaciones físicas y afectivas: sensación térmica, atención al dolor, disgusto y angustia, esperanza, amor romántico, delectación musical y deseo sexual. Es un centro que explica neuroanatómicamente las interrelaciones entre dolor y estado emocional. Las áreas 24e y el margen dorsal de la ínsula se conectan con el MDvc e intervienen en la interocepción (16). En definitiva los circuitos corticales son el sustrato anatomofisiológico de reacciones de anticipación al dolor y anticipación a su reducción (efecto placebo). Tras estudios funcionales parece que en la ínsula existe una organización somatotrópica del dolor (45).

El córtex insular es importante por tanto en la interocepción y se relaciona con componentes afectivos del dolor correspondientes con el estado general del cuerpo.

El córtex del cíngulo es la zona del sistema nervioso que se activa en los estudios de imagen del dolor y su parte anterior y geniculada se consideran la llave del dolor en donde interactúan otras funciones cognitivas: memoria, empatía, aversión e hiperalgesia y cronificación. Por su pertenencia al sistema límbico se relaciona con los aspectos displacenteros, emocionales y motorreacionales del dolor. La parte posterior del cíngulo se activa por estímulos viscerales. La región cortical M1 no se ha incluido porque no se activa por estímulos cutáneos aunque es importante en la estimulación visceral y responsable de respuestas de salivación y vocalización (25).

Amígdala, ínsula y corteza cingulada participan en el aprendizaje asociativo, en las reacciones de ansiedad y responden según la intensidad del estímulo nocivo (43). Son responsables de la respuesta autonómica al dolor: alteración de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, cambios endocrinos y ansiedad y sufrimiento.

Esta enorme multiplicidad de datos han motivado que a lo largo de los años se propusieran numerosas teorías integradoras para explicar la sensación dolorosa. En los últimos 30 años se ha debatido principalmente desde dos puntos de vista contrarios: la “Teoría de la Especificidad” y la “Teoría Convergente o de Patrón”

- La teoría más aceptada siempre ha sido la teoría de la especificidad, según la cual el dolor se debe a la activación de neuronas específicas encargadas de la transmisión de la nocicepción, ya sean centrales o periféricas. El problema de esta teoría es que impide explicar fenómenos dolorosos anormales como la hiperalgesia o la alodinia. Circuitos contrastados como los anteriormente comentados dieron sustento a esta teoría.
- La teoría del patrón afirma que no existen vías específicas para la transmisión del dolor, lo que claramente queda invalidado con los últimos descubrimientos de nociceptores específicos en 1996 por Perl (46), Campbell (47), Meyer y otros autores.

Actualmente se aboga por una teoría intermedia entre estas dos, según la cual la percepción del dolor se divide en tres fases diferentes y alternativas. En la primera el dolor es puramente somático a consecuencia de una lesión tisular, y se transmite específicamente la nocicepción a niveles centrales superiores. La segunda fase en el dolor se debe al mantenimiento de la estimulación dolorosa de forma constante y se produce una hipersensibilización central en la que contribuyen respuestas inflamatorias. La tercera fase en el dolor define los dolores neuropáticos caracterizados por una lesión nerviosa y las respuestas anormales como la alodinia y la hiperalgesia.

En resumen, sigue vigente la idea de que el dolor tiene dos grandes sistemas cerebrales: uno lateral, monosináptico desde el tálamo a la corteza somatosensorial, rápido en su respuesta, y otro medial, polisináptico, más lento, con centros para el dolor motivacional y afectivo y mucho más complejo: el haz espinotalámico y los núcleos del tálamo actúan como registro de la intensidad y localización (con las áreas S1 S2) del dolor. La corteza anterior del cíngulo selecciona la respuesta e interviene en la atención, emoción y memoria. El córtex prefrontal interviene en la inhibición motora, en la supervisión y en la recuperación y la ínsula participa en mecanismos de alerta y de integración sensorial.

PARTICIPACIÓN CEREBELOSA EN LA INTEGRACIÓN DEL DOLOR:

Al cerebelo se le ha considerado clásicamente como un centro subcortical para el control del movimiento. Últimamente se han acumulado evidencias clínicas y experimentales sobre su participación en el conocimiento, aprendizaje, memoria y comportamiento emocional resaltando su papel como centro autonómico por las conexiones que tiene con el hipotálamo desde los núcleos fastigio y dentado, de aquí su intervención en funciones inmunitarias, respiratorias, circulatorias y otras actividades de la esfera vegetativa (48).

El papel del cerebelo en el procesamiento del dolor no está definitivamente aclarado, pero hay estudios que lo implican en la modulación descendente a través de conexiones entre el vérmix y las células de Purkinje con el sistema reticular, núcleo del rafe magno, locus ceruleus y sustancia gris periacueductal. También está conectado con las fibras ascendentes de la columna dorsal pues

cuando se estimula este cordón se provoca alivio, menor percepción del dolor y disminución de la espasticidad (49) (50).

1.5 Métodos para el estudio clínico del procesamiento central del dolor

La evaluación de los pacientes con dolor agudo y más concretamente con dolor quirúrgico es eminentemente clínica y no se suelen requerir exploraciones complementarias. En situaciones patológicas o en complicaciones es necesario recurrir a estudios de electrodiagnóstico del tipo de la electromiografía o la electroneuroconducción.

En pacientes con dolor o en voluntarios sanos se han realizado numerosos estudios de imagen con diversos fines: explorar las respuestas y los procesos cerebrales implicados en la percepción, el aprendizaje y las variaciones por condicionamientos emocionales; analizar la respuesta del cerebro a diferentes estímulos, entre ellos el dolor, para corroborar los datos obtenidos en estudios experimentales o superar las limitaciones de los estudios en animales. Hay métodos sofisticados que se incluyen en la denominación general de “cartografía” o “mapeo cerebral” y que reúnen a distintas especialidades médicas así como otras disciplinas: informática, computación o estadística. Actualmente estos métodos de estudios todavía pertenecen al campo de la investigación.

Se hace una exposición muy somera debido a que se comentan técnicas ultraespecializadas no usuales en el dolor agudo.

1.5.1 Electroencefalograma (EEG)

Medir directamente la actividad eléctrica cerebral se utiliza ampliamente y habitualmente desde el año 1920 (Hans Berger) tanto en sujetos sanos como en diversas enfermedades. No tiene peligro alguno y es un método no invasivo.

Se ha estudiado la respuesta eléctrica cerebral a continuación de múltiples estímulos: visuales, auditivos, táctiles, somatosensoriales, cognitivos o multimodales; es el potencial evocado cerebral (CEP). En muy diversos estados patológicos se han demostrado cambios en la latencia y en la frecuencia de las ondas cerebrales poniendo de manifiesto los cambios plásticos neuronales.

El EEG detecta en un electrodo concreto no sólo la actividad de las neuronas subyacentes, sino también la actividad de las de alrededor debido a que la conducción de volumen y la resolución espacial es muy limitada, lo mismo que con CEP, siendo imposible deducir cuál es el origen del sistema nervioso que genera los potenciales que se registran.

1.5.2 Resonancia nuclear magnética funcional (fMRI)

Pertenece a la familia de métodos científicos que explotan el fenómeno físico mecánico cuántico de los núcleos atómicos para el estudio de tejidos y organismos completos (Resonancia Nuclear de Imagen MRI). Los investigadores Félix Bloch y Edward Mills Purcell recibieron en el año 1952 el Premio Nóbel de Física por estos trabajos.

La fMRI se basa en la utilización de las propiedades paramagnéticas de la oxi y desoxihemoglobina. Con técnicas de sustracción se detectan el volumen del flujo y la oxigenación regional y se compara lo que sucede en reposo con lo que se observa tras un estímulo variable en tiempo e intensidad.

Tiene varias ventajas comparándolo con otros estudios: el método no es invasivo ni acumulativo y tiene una excelente resolución espacial (2 a 5 mm) en estructuras superficiales. Sin embargo tiene algunos inconvenientes:

- Escasa resolución en estructuras profundas por artefactos de pulsación (por ejemplo sobre el tálamo).
- Mala resolución temporal (1 a 3 segundos) cuando la respuesta cerebral tras un estímulo tarda solo 150 milisegundos en producirse.
- No proporciona datos sobre los receptores y transmisores relacionados. (10)
- El uso en pacientes que tengan dispositivos metálicos implantados queda invalidado por los artefactos de las imágenes que dependen de muchos factores (carga magnética estática, gradiente, etc.) y por el peligro potencial de que alguno de los dispositivos se pueda desplazar (efecto misil) (51).
- Las imágenes de la fMRI tienen que trasladarse a un atlas estándar cuando se ha terminado la exploración del sujeto y se debe de presumir que durante la prueba no ha habido ningún movimiento. Se estudian modelos estadísticos complejos de software con la intención de corregir al máximo los factores disturbadores (52).

Con estas técnicas se han podido demostrar las respuestas cerebrales a estímulos nociceptivos térmicos aplicados en la periferia, detectando actividad en el giro frontal, cíngulo anterior y posterior, tálamo, córtex motor, SI y SII, área motora suplementaria, hipotálamo y amígdala (53). No es sorprendente que se activen tantas áreas si tenemos en cuenta los múltiples componentes en la sensación del dolor.

Se ha estudiado el componente afectivo, la experiencia subjetiva al dolor, tomando en consideración diferentes variables como por ejemplo estimular el

lado dominante o el contralateral con respuestas mayores en lóbulo frontal, cíngulo anterior y cuneus (adyacente al córtex parietal posterior) (54).

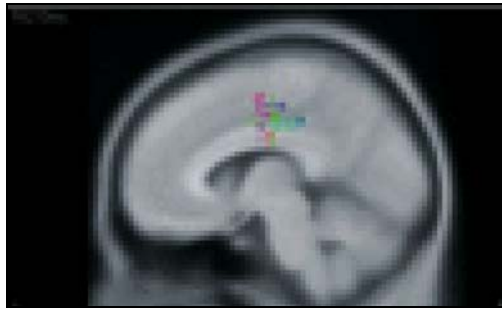


FIGURA 16 ACTIVACIÓN DE LA REGIÓN DEL CÍNGULO CON ESTÍMULO TÉRMICO

En ciertos estados patológicos con dolor, síndrome de intestino irritable, jaquecas y neuropatías periféricas, se han detectado diversas anomalías en las respuestas cerebrales con fMRI.

1.5.3 Tomografía por emisión de positrones (PET).

Esta técnica detecta actividad metabólica analizando los fotones emitidos por el paciente después de la administración de un radiofármaco de vida media ultracorta. Los fotones se convierten en señal eléctrica que filtrada y reconstruida proporciona la imagen al fusionarla con otras técnicas como la tomografía o la resonancia. Se mide el flujo cerebral tras la inyección de diversos radioisótopos, entre ellos el 2-fluor-2-desoxi-D-glucosa-F 18 (18FDG) o el H₂ 15 O. (55)

La resolución espacial es buena, como en la fMRI. Detecta el metabolismo de la glucosa en el tejido nervioso y proporciona imágenes radiofarmacéuticas con la posibilidad de precisar la distribución y el sitio de acción de diversos receptores. Tiene algunos inconvenientes:

- La resolución temporal requiere minutos y es por lo tanto mala.
- Existe una considerable dosis de radiación.
- Se diferencia mal la respuesta al estímulo doloroso de la actividad cerebral endógena.
- El coste de la exploración en la actualidad es elevado.

Los estudios que se han realizado empleando estímulos térmicos han confirmado las áreas activas cerebrales que responden al dolor (56) (57). Se investiga la aplicación en el estudio de enfermedades asociadas a dolor, pero

al menos en la patología del aparato digestivo los resultados son inconstantes en la actualidad (10).

1.5.4 Magnetoencefalograma (MEG)

Se trata de un método no invasivo que detecta la actividad magnética cerebral que es previa a los cambios metabólicos secundarios.

La resolución temporal es de milisegundos y la resolución espacial es similar a fMRI y PET. Es especialmente sensible a la actividad tangencial del córtex cerebral, pero insensible a la actividad de estructuras profundas debido a la corriente radial.

Esta exploración solo está disponible en centros muy especializados.

1.5.5 Modelos inversos de potenciales evocados cerebrales

Se trata de modelos matemáticos avanzados que parten de la idea de que los grupos de neuronas que generan potenciales se pueden detectar con corrientes equivalentes de dipolos y calcular la localización exacta de esos grupos.

Existen varios software comerciales disponibles: SPM (Statistical Parametric Mapping), LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography), MUSIC (Multiple Signal Classification), BSS (Blind Source Separation), SOBI (Second Order Blind Identification) y MMP (Multichannel Matching Pursuit), son los más difundidos.

Combinando alguno de estos sistemas digitalizados con las imágenes del mismo individuo en MRI se puede estudiar la activación cortical desencadenada por estímulos dolorosos. Por el momento no están suficientemente desarrollados pero es probable que en el futuro próximo se pueda descomponer la activación secuencial de los centros cerebrales en la respuesta al dolor y también precisar más exactamente la localización de centros conocidos y otros pendientes de confirmar.

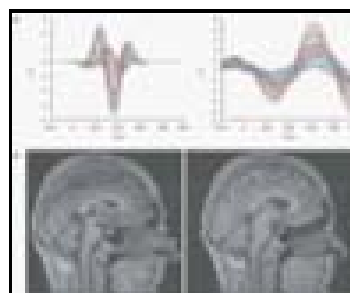


FIGURA 17 ESTÍMULO DOLOROSO EN ESÓFAGO Y ACTIVACIÓN CORRESPONDIENTE DE LOS DOS DIPOLOS. (10)

1.6 Variables en la apreciación del dolor

Está demostrado que existen notables diferencias entre distintos individuos en la percepción del dolor y se cree que es por diferencias heredadas. Polimorfismos genéticos de la catecolamina-O-metiltransferasa se asocian con sensibilidad al dolor inducido experimentalmente (58). El gen del receptor de la melanocortina-1 (asociado con los individuos pelirrojos de piel clara) se ha identificado como uno de los que confieren mayor sensibilidad femenina a los analgésicos agonistas de los receptores κ opioides (59).

Numerosos estudios experimentales y clínicos utilizan test cuantitativos de respuesta a estímulos nocivos y se detectan diferencias en diferentes dominios clínicamente relevantes. (60)

Existen casos extremos de indiferencia al dolor, asimbolia dolorosa, claramente patológica.

Se ha constatado diferencias en la percepción del dolor en grupos definidos relativos al sexo (menor tolerancia al dolor en mujeres), etnia (61) y edad (62).

En subgrupos de poblaciones con patologías asociadas a dolor crónico se ha encontrado correlación positiva entre el dolor referido por el paciente y el estudio cuantitativo en fibromialgia, enfermedad pélvica, cefaleas y alteraciones de la articulación temporomandibular.

Otros estudios ponen de manifiesto que existe relación entre la intensidad del dolor y factores socioculturales y psicológicos, grado de cultura, capacidad de expresión lingüística, soporte social, estilo de vida, costumbres, grado de optimismo, estado mental y componentes de ansiedad (62) (25).

Estudios realizados con estimulación visceral, hasta hace poco tiempo con grandes limitaciones experimentales, han demostrado la importancia de la activación de los mecanismos inhibidores descendentes en situaciones clínicas de dolor gastrointestinal. Esto confirma la antigua aseveración de que el dolor inhibe al dolor (13).

Estímulos nocivos viscerales y somáticos se correlacionan con las áreas corticales que se activan, fundamentalmente la corteza del cíngulo y el córtex somatosensorial. Hay diferencias individuales en la expresión y percepción del dolor, tanto en grupos heterogéneos de pacientes con dolor crónico, como en grupos más específicos de pacientes que experimentan dolor coronario en el ejercicio.

Se han realizado estudios prospectivos encaminados a la predicción de la intensidad del dolor agudo postoperatorio y a la previsión de la respuesta al tratamiento. Se han estudiado pacientes a los que se iba a proceder a una amputación y pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. En este último caso, pacientes jóvenes que mostraban una escala de dolor inducido preoperatorio alta y tendencia neurótica o vulnerabilidad psíquica (escala

Eysenck) tenían mayor intensidad de dolor postoperatorio y tanto la escala como el estado psicológico influían de forma independiente (64).

Es probable que en un futuro próximo sea preciso reclasificar el dolor teniendo en cuenta los diferentes factores moduladores de efecto probado, adquiriendo mayor relevancia el componente afectivo emocional de la percepción del dolor.

Asimismo es lógico pensar que el dolor presentará distinta intensidad en función de la intervención quirúrgica que se realice. Se han elaborado cuadros del porcentaje y la intensidad del dolor según la intervención concreta o las vías de abordaje. Aunque existen algunas diferencias regionales lo son más de matices que sobre lo general.

1.7 Dolor quirúrgico

Después de cualquier intervención quirúrgica la existencia de dolor es una evolución esperada y predecible que constituye una parte sustancial de la experiencia de la cirugía. Se trata de un dolor agudo de comienzo reciente y duración probablemente limitada, que generalmente tiene una relación temporal y causal con una lesión o enfermedad (6) cuya intensidad y duración puede predecirse en muchos casos (65). Tiene múltiples repercusiones: al paciente lo inhabilita para realizar sus actividades normales y su tratamiento impacta directamente sobre la apreciación de la calidad de la asistencia sanitaria e indudablemente es una fuente importante del consumo de recursos. El dolor es un efecto adverso de la cirugía, el más frecuente y representa un problema serio en el 59% de los pacientes, cifra que puede aumentar si se toman en consideración variables de reconocido impacto como el sexo del paciente. (66) (67) (68)

El calificativo frecuente de “dolor postoperatorio” es una simplificación inexacta puesto que el dolor en cirugía es multifactorial; depende de la enfermedad previa, de la complejidad del procedimiento (tubos, drenajes y otras medidas invasivas), de la aparición de complicaciones o de la combinación de todos estos factores (69) (70). Es preferible denominarlo dolor perioperatorio o dolor quirúrgico en vez de usar el término dolor postquirúrgico.

El dolor quirúrgico es un dolor agudo y transitorio de características básicamente nociceptivas y somático, aunque en ocasiones puede tener un componente visceral y neuropático. El dolor quirúrgico es consecuencia directa de mecanismos lesivos producidos en la intervención operatoria (somáticos) pero también de otra serie de mecanismos indirectos mediados por la liberación de sustancias que actúan sobre distintos niveles de nocicepción (neuropático): a nivel periférico, a nivel segmentario o medular, o a nivel suprasegmentario en corteza cerebral y estructuras mesencefálicas. El dolor agudo quirúrgico avisa que algo sucede y en función del grado y tipo de agresión se pueden desencadenar complicaciones a través de estímulos nociceptivos centrales o periféricos como la liberación de sustancias locales (histamina, sustancia P) o factores titulares (interleukinas, factor de necrosis

tisular). Como consecuencia de estas respuestas e interaccionando los distintos niveles de la nocicepción entre sí se genera una situación de estrés con afectación de los sistemas respiratorio, cardiovascular, digestivo, metabólico y psicológico, que provocan una disminución del confort del paciente y a todo esto se le achaca un aumento de la morbilidad quirúrgica (71). No controlado el dolor quirúrgico activa el sistema simpático con repercusión en el consumo de oxígeno miocárdico con riesgo de isquemia y a través de reflejos espinales deteriora la función respiratoria e inhibe la actividad gastrointestinal. De todas estas formas se considera que contribuye al aumento de la morbilidad y mortalidad quirúrgica (72).

En función de la intensidad del dolor quirúrgico EuroPain distingue tres tipos de dolor quirúrgico: leve, moderado e intenso incluyendo en este las toracotomías, la cirugía mayor abdominal y la artroplastia de rodilla (73).

Es importante tener en cuenta que el dolor quirúrgico presenta un componente plástico, existe una memoria del dolor mediada por modificaciones bioquímicas y genéticas que pueden perpetuar y cronificar el dolor (74).

1.7.1 Etiología

La causa del dolor quirúrgico es diferente del inducido por inflamación pura o del que se produce por la inyección de formalina o de capsaicina. Los mecanismos últimos responsables no están completamente dilucidados (75).

El daño operatorio combina una lesión directa de terminales nociceptivos, una respuesta inflamatoria y una respuesta simpática que producen una sumación y amplificación de las señales. El dolor quirúrgico es una asociación de dolor somático, inflamatorio, neuropático y en ocasiones visceral (76). Los distintos componentes etiológicos liberan diferentes neurotransmisores y activan receptores específicos.

En el postoperatorio se ha documentado sobradamente un estado de stress neuroendocrino con aumento de catecolaminas y la consiguiente respuesta metabólica que provoca un aumento del consumo de oxígeno y afectación de otros sistemas (77). Esta respuesta es secundaria al dolor tisular e inflamatorio que ocurre en la herida quirúrgica; los cambios remotos en otros sistemas no tienen porqué manifestarse como dolor.

1.7.2 Fisiopatología

En el dolor quirúrgico se liberan sustancias algógenas en el foco de la lesión que pueden provocar cambios inflamatorios mantenidos, sensibilizando secundariamente a otros nociceptores. Se producen dos efectos mayores, el cambio de umbral de los receptores y el reclutamiento de otros nociceptores silentes, lo que se conoce como **“sensibilización periférica”**. La consecuencia es que hay activación por estímulos no nocivos después de

haberse producido la lesión; a esto se le denomina hiperalgesia periférica primaria (cuando ocurre solo en la zona lesionada) o secundaria (cuando también se observa en zonas vecinas debido a la difusión local de los agentes nociceptivos). La hiperalgesia primaria y secundaria se desencadena con estímulos mecánicos pero no con estímulos térmicos (78). La hiperalgesia es característica en el dolor quirúrgico y probablemente esté mediada por la actividad de neuronas WDR. El campo de recepción de los nociceptores se amplía espacialmente y cualitativamente ya que el tacto despierta dolor y estos fenómenos son los que explican el dolor en reposo que ocurre después de las intervenciones quirúrgicas (79) (80).

Existe otro efecto que consiste en dolores referidos cuando las lesiones o la patología afecta a estructuras profundas. En muchas intervenciones quirúrgicas el dolor postoperatorio presenta varios componentes, dolor incisional, dolor visceral y dolor referido. El dolor incisional suele ser el dominante y mas intenso sobre todo en los primeros días y curiosamente este dolor es resistente a determinados fármacos que son eficaces en otros dolores persistentes, como los antagonistas de los receptores NMDA (78). En pacientes amputados y con dolor evocado de miembro fantasma, la sensibilización periférica es la causa del fenómeno (81).

Cuando la lesión es persistente o severa, las descargas que se transmiten y se reciben en las neuronas del asta posterior originan un cambio en la eficacia de las sinapsis glutamérgicas, aumentando la respuesta de estas neuronas (wind-up) y manteniendo la hiperalgesia perilesional, en esta ocasión por un mecanismo central que se denomina hiperalgesia central y **“sensibilización central”** (memoria del dolor). La activación de receptores NMDA y el aumento de la expresión del neuropéptido FF en el asta posterior son alguno de los mecanismos bioquímicos constatados en esta potenciación del dolor. (82) (15) (83) (84) En estos casos también se ha comprobado una incapacidad de la acción GABAérgica en las neuronas del asta posterior y una actividad exacerbada del sistema simpático probablemente mediada por interneuronas con actividad inhibitoria.

El fenómeno del reclutamiento se observa sobre todo en las lesiones nerviosas. Sucede que las fibras A β cambian su fenotipo y sintetizan neurotransmisores excitadores como la sustancia P y la colecistoquinina. Esto provoca una recolocación aberrante de las neuronas del asta posterior que de esta forma escapan a los controles inhibidores. Un fenómeno patológico relacionado es la alodinia, que consiste en el dolor desencadenado por estímulos no dolorosos a diferencia de la hiperalgesia y de la hiperestesia. En modelos experimentales de alodinia se ha podido constatar una activación de las neuronas del locus ceruleus con la consiguiente potenciación de la liberación noradrenérgica, lo que repercute en los mecanismos moderadores del dolor. En el dolor de tipo neuropático existe experiencia clínico-terapéutica del efecto beneficioso de los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos, efecto en el que puede estar implicado un segundo mensajero (el NO); también se ha comprobado una multiplicación de la acción de los receptores opioides, se han detectado niveles elevados de endomorfina 2 en la PAG y también a

nivel medular, lo que puede tener más importancia desde el punto de vista clínico.

En algunas intervenciones quirúrgicas se tendría que considerar en el dolor operatorio componentes de lesiones isquémicas, como es el caso de la cirugía de las catástrofes, sumado a los otros componentes fisiopatológicos.

Es bien sabido que la respuesta endocrinometabólica a la cirugía repercute en muchos sistemas orgánicos con resultado catabólico y potencial patológico en ocasiones grave. (85)

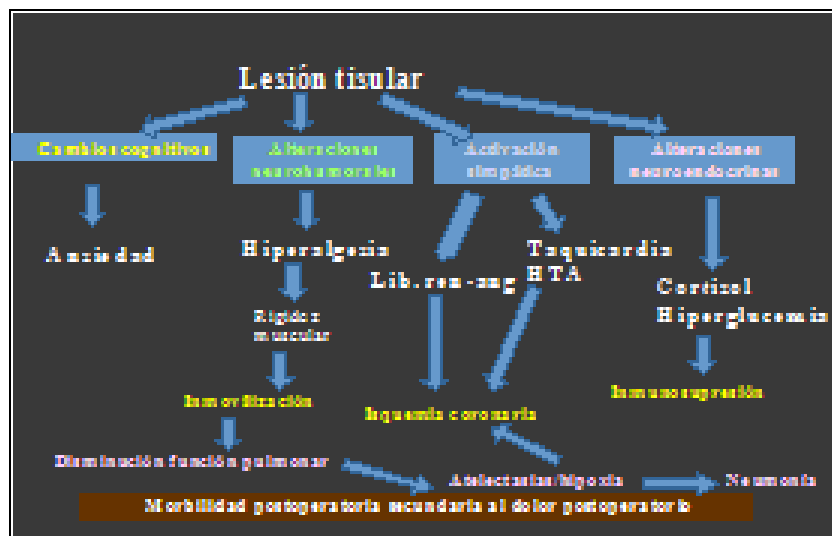


FIGURA 18 RESPUESTA GENERAL A LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

1.7.3 Cronorritmo

Se han estudiado los niveles y concentración de aminoácidos excitadores e inhibidores durante los primeros días del postoperatorio (78). Glutamato y aspartato aumentan inmediatamente tras la intervención y en ausencia de complicaciones retornan a niveles normales al final del primer día. Los niveles del inhibidor glicina presentan un pico en el transcurso del primer día y se normalizan en el segundo. Estos cambios sin embargo no se corresponden con las escalas de dolor observadas que alcanzan valores máximos a las tres horas de la intervención para ir disminuyendo progresivamente hasta el final del tercer día. La explicación de esta discrepancia probablemente habría que situarla en que la sensibilización de las neuronas del asta posterior las hace en cierta medida autónomas a los niveles de aminoácidos excitadores o inhibidores.

Desde el punto de vista clínico está constatado que el dolor operatorio declina a partir del tercer día para desaparecer durante la primera semana. Un conocimiento más detallado y preciso sobre los neurotransmisores que son mediados por dolores diferentes o combinados en cuanto a los patrones

espaciales y temporales de la liberación, probablemente podría modificar las prácticas farmacológicas de la analgesia postoperatoria.

1.7.4 Factores predictivos y cuantificación

Se posee un conocimiento general sobre los factores predictivos del dolor quirúrgico. Unos dependen de la enfermedad causal y se relacionan con la intensidad del dolor preoperatorio que va unido al consumo de analgésicos, especialmente opioides, antes de la intervención. Otros dependen de variables generales que modifican el comportamiento ante los estímulos dolorosos (sexo, edad, etc.). Asimismo es lógico pensar que el dolor presentará distinta intensidad en función de la intervención quirúrgica que se realice. Se han elaborado cuadros del porcentaje y la intensidad del dolor según la intervención concreta o las vías de abordaje. Aunque existen algunas diferencias regionales lo son más de matices que sobre lo general. Determinadas intervenciones quirúrgicas son especialmente dolorosas, cirugía de hombro y de rodilla, cirugía abierta comparada con cirugía laparoscópica, abordajes diferentes (toracotomía o estereotomía) para una misma intervención también suscitan más o menos dolor (86).

Estos conocimientos desde el punto de vista exclusivo del dolor postoperatorio aconsejarían la toma de determinadas decisiones que no siempre se adoptan debido a que la práctica de la cirugía es mucho más compleja y otras consideraciones relativas a la seguridad de la intervención que se consideran prioritarias en múltiples ocasiones.

Algunas complicaciones o efectos secundarios debidos a la propia intervención, a la existencia de dolor, o al tratamiento postoperatorio, pueden también preverse, como sucede con la severidad de los vómitos postoperatorios para lo que se dispone de algunas escalas contrastadas y seguras como la escala de Apfel y sus modificaciones (86).

Se dispone de instrumentos para cuantificar el dolor operatorio, tanto de índole experimental como clínicos. Hay numerosas escalas, subjetivas (unidimensionales y multidimensionales) y objetivas que tienen más aplicación en la evaluación del dolor crónico. Para la aplicación en la clínica se debe de exigir al método empleado que sea veraz, sencillo de interpretar y rápido en su ejecución.

La escala de Andersen tiene en cuenta la existencia de dolor de reposo habitualmente incisional, de dolor a la deambulación, el provocado por la tos, la respuesta a la movilización o a la flexión de una extremidad, y la delimitación del área hiperalgésica con dolor a la presión (79). Se trata de una escala objetiva del mismo tipo que otras que valoran tensión arterial, frecuencia cardíaca y la postura que adoptan los pacientes.

En la actualidad en clínica el instrumento más práctico sigue siendo la utilización de escalas subjetivas, las unidimensionales más conocidas son la verbal simple y la numérica verbal rating scale (VRS) (87) (88) (89), la visual

analógica (EVA) y similar a esta la de la expresión facial de uso en clínica pediátrica. La escala verbal simple tiene el grave inconveniente de que sólo valora cuatro situaciones desde la ausencia de dolor al dolor intenso y por este motivo las escalas numéricas y EVA, con diez posibilidades resultan mucho más útiles. (90) (91) (92) (93)

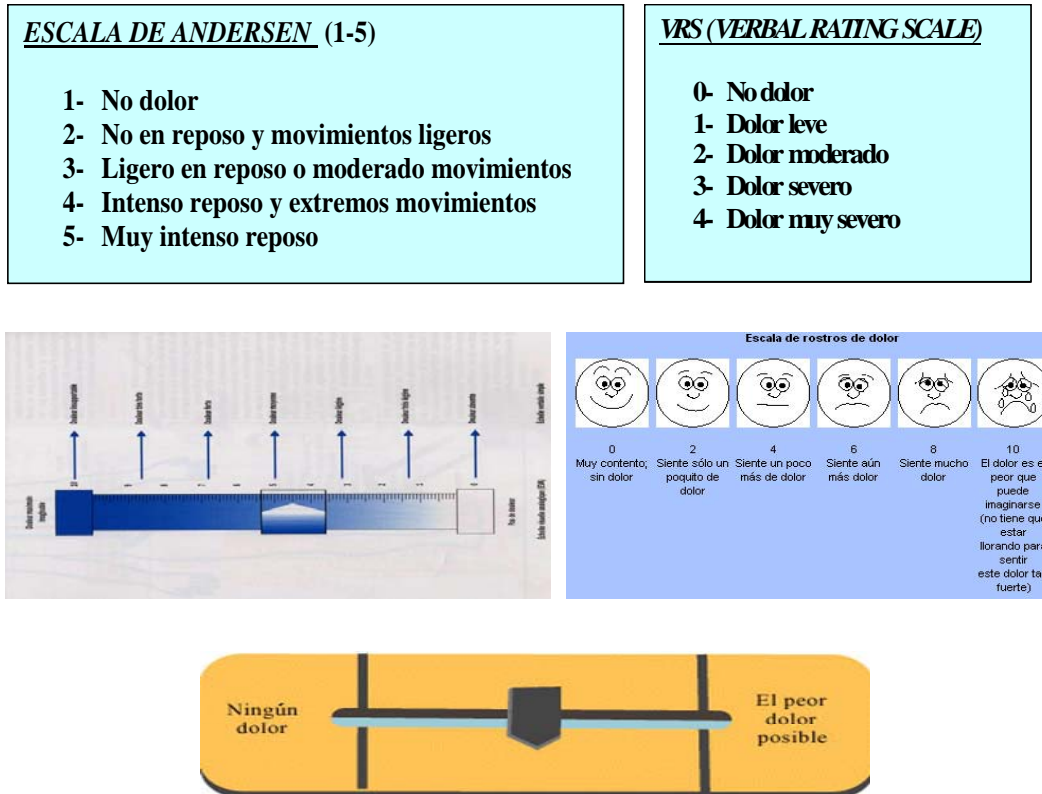


FIGURA 19 ESCALAS EVA, VRS, NUMÉRICA Y DE ROSTROS DEL DOLOR

Las escalas multidimensionales mas conocidas son el cuestionario de McGill y los test de Nottingham y de Latineen pero son muchísimo más complejas pues los cuestionarios demandan numerosas respuestas sobre el dolor, hasta cien, y en ocasiones existen pacientes que no comprenden todas las preguntas, por lo que tienen poca aplicación clínica (94) (95).

No debe confundirse con las escalas de dolor la escalera analgésica de la OMS, también denominada 'Escalera del dolor de la OMS', 'Escalera terapéutica del dolor de la OMS' o simplemente 'Escalera analgésica', (en inglés 'WHO's Pain Ladder' & 'WHO's Pain Relief Ladder') acuñada en el año 1984 en Ginebra y publicada en 1986 para describir un método o protocolo de tratamiento y control del dolor en el cáncer. En el dolor quirúrgico puede tener alguna utilidad en casos refractarios a los tratamientos habituales (96).

ESCALA ANALGÉSICA OMS

Contempla cuatro situaciones posibles en pacientes bajo tratamiento

Primer escalón: *Dolor leve a moderado*

Segundo escalón: *Dolor leve a intenso*

Tercer escalón: *Dolor intenso no controlable con tratamientos anteriores*

Cuarto escalón: *Dolor muy intenso*

FIGURA 20 ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

Para la valoración de los efectos derivados de la sedación en algunos centros se utiliza una escala de niveles, del 1 al 6 (97):

NIVEL	DESCRIPCION
1	Ansioso y/o agitado
2	Cooperador, orientado y tranquilo
3	Responde a la llamada
4	Dormido, con rápida respuesta a la luz o al sonido
5	Respuesta lenta a la luz o al sonido
6	No hay respuesta

FIGURA 21 ESCALA DE NIVELES DERIVADOS DE LA SEDACIÓN (97)

1.7.5 Consecuencias del dolor quirúrgico

Se ha sugerido que el tratamiento insuficiente del dolor quirúrgico aumenta la morbilidad y mortalidad de la cirugía debido a diversos factores: trombosis venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar, isquemia miocárdica, neumonía y retraso en la cicatrización, entre otros. Además los pacientes tienen insomnio, desmejoramiento general, y se muestran descontentos con la calidad de los cuidados médicos. Si aumenta la morbilidad se incrementa la estancia hospitalaria, se favorece el número de reingresos y en determinadas operaciones el tiempo de estancia en UCI es más prolongado.

En la actualidad se acepta que un mal tratamiento del dolor quirúrgico ocasiona, por lo menos, un sufrimiento innecesario y se relaciona con estados patológicos como la cronificación del dolor. (66) (69) (98) (99)

Sin embargo los estudios de metanálisis no han sido capaces de poder demostrar con las herramientas de la medicina basada en la evidencia los efectos adversos enumerados. Se está consolidando un nuevo concepto y una perspectiva más amplia del periodo de convalecencia, la convalecencia multimodal en la que el tratamiento del dolor es solo uno de sus componentes y debe de asociarse a programas de rehabilitación, cuidados de enfermería y apoyo psicológico (77). En este sentido muchos de los estudios que evalúan el impacto del tratamiento del dolor en la recuperación integral del paciente,

adolecen de importantes defectos al valorar la insuficiencia del tratamiento sin precisar el tipo y la duración y no delimitan claramente el impacto de otros factores fisiopatológicos que prolongan la convalecencia y aumentan la hospitalización: catabolismo, fatiga, complicaciones gastrointestinales y actuaciones dudosas en cuanto a su efectividad (intubación gástrica, abuso de drenajes o retraso en la ingesta oral). Unidades de rehabilitación de agudos dirigidas al postoperatorio, integradas y pluridisciplinares, podrían evitar alguno de los inconvenientes señalados (100).

El paso a la cronicidad es relativamente común en ciertas intervenciones, toracotomías, esterenotomías, cirugía de la mama y amputaciones de extremidades, superior al 50% y aunque la causa no es evidente se relaciona con un mal control del dolor agudo quirúrgico (72).

1.7.6 El problema del dolor quirúrgico

A pesar de los avances en las técnicas de administración de fármacos y del mejor conocimiento de la farmacocinética de los analgésicos, existe la impresión generalizada de que el tratamiento del dolor quirúrgico es insuficiente. A esta conclusión se ha llegado después de numerosos estudios observacionales a gran escala realizados en diferentes países y regiones.

Entre los años 2004 y 2005 en siete países de la Comunidad Europea incluida España, se realizó el informe PATHOS (Estudio Observacional sobre Terapia Analgésica Postoperatoria “Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey”) centrado en el análisis de la analgesia quirúrgica durante las primeras 24 horas. Este estudio se ha difundido con interés en varios de los países participantes con el fin de alertar y concienciar a los clínicos locales (101) (102). En España, Alemania y Suiza el cuestionario en que se basa el estudio fue cumplimentado y contestado de forma mayoritaria por los cirujanos (68%), mientras que en Francia, Bélgica y Portugal casi la totalidad de las respuestas las proporcionaron anestelistas reanimadores. Este hecho tiene su importancia pues indica quién es el responsable del tratamiento analgésico durante el postoperatorio. Por otra parte el informe destaca que existen pocos grupos especializados y multidisciplinarios y que se carece en demasiadas ocasiones de protocolos escritos para el tratamiento del dolor quirúrgico; en España solo el 25,9% de los Hospitales que participaron disponen de esos protocolos.

Otros estudios multicéntricos nacionales y amplios inciden en otros distintos problemas. En España hay una baja adhesión a los cuestionarios que se envían, sólo responden el 38% de los Hospitales consultados y de los que contestan más de la mitad reconocen que no informan a los pacientes sobre el dolor postoperatorio y consecuentemente el tratamiento analgésico resulta poco satisfactorio (103). En pacientes de UCI en Italia se llega a conclusiones similares (104). Estudios americanos realizados en los mismos años destacan y detectan grandes deficiencias en la analgesia postoperatoria (66). En otros informes se destaca la importancia de un seguimiento estricto del dolor en los

pacientes operados, lo que mejora la eficacia del tratamiento y la satisfacción percibida (105).

Detectadas deficiencias se ha podido afirmar que ***“un mal control del dolor en la actualidad no es ético, clínicamente es insostenible y económicamente resulta desastroso”***. (106)

1.8 Tratamiento del dolor

1.8.1 Objetivos en el tratamiento del dolor operatorio

El objetivo fundamental de la analgesia en el paciente quirúrgico consiste en facilitar el confort subjetivo reduciendo los impulsos nociceptivos y suprimiendo la respuesta somato-vegetativa del dolor. Se trata de facilitar que el paciente se mueva, respire con profundidad y pueda toser sin suscitar dolor (100). Con este fin se han redactado numerosas guías clínicas que facilitan la práctica del tratamiento y también se pretende reducir el riesgo de los efectos adversos de los fármacos empleados en el dolor agudo postoperatorio (69).

Las deficiencias observadas en el tratamiento del dolor postoperatorio obedecen a múltiples causas: desconocimiento de los clínicos, innegable, carencia del equipamiento necesario, a veces complejo, y también se observa una resistencia a tratar enérgicamente el dolor por temor a provocar problemas de adicción y a posibles repercusiones legales (107). Estos hechos reales son los que hacen muy aconsejable la implantación de equipos específicos con recursos humanos y técnicos centrados en la analgesia del paciente quirúrgico.

1.8.2 Tratamiento multidisciplinar. Unidades del dolor

Hoy en día el dolor constituye una de las patologías más prevalentes de la sociedad, siendo uno de los motivos de consulta más frecuentes en la asistencia sanitaria. El dolor a su vez implica un alto gasto económico al ser el mayor responsable del absentismo laboral, del aumento de medicación prescrita, de la disminución de la productividad de los pacientes que lo sufren y del aumento de los gastos sociales, además de disminuir la calidad de vida de los afectados. Por esta razón y teniendo en cuenta que el dolor ha sido una enfermedad conocida desde tiempos inmemorables y que por tanto existen numerosos tratamientos y alternativas terapéuticas para su supresión, en las últimas décadas se ha impulsado el tratamiento del dolor y la instauración de la medicina del dolor en las denominadas Unidades de Dolor en “Hospitales sin dolor”.

La magnitud de la población afectada por dolor, fue estudiada en 1998 en España, obteniendo como resultados que el 70% de la población encuestada había padecido dolor previo a la entrevista, siendo en su mayoría personas

mayores de 65 años y mujeres. En la mitad de los casos aproximadamente el dolor impidió su actividad cotidiana habitual, tanto a nivel laboral como de relaciones sociales (108). Unos años más tarde, entre 2002 y 2003, se publica una encuesta a nivel europeo en la que se entrevista a 46.000 pacientes de diferentes países. En esta encuesta España ocupa el lugar de los países con menor prevalencia de dolor crónico, en contraposición con lo que muestran los estudios nacionales, con aproximadamente cuatro millones y medio de españoles con dolor crónico. Las características recogidas sobre esta población en el estudio STEPS son las siguientes:

- Dolor crónico de seis años y medio de evolución.
- Perfil mayoritario en mujeres, con estudios primarios, ama de casa y nivel socioeconómico medio.
- Aparición de cuadro depresivo en el 47% de los pacientes.
- Aparición de trastornos del sueño en el 50% de los pacientes.
- Absentismo laboral en el 30% de los pacientes.
- 11% de ingresos hospitalarios debidos al dolor, con un tiempo de estancia medio de 12 días. (109)

Algunos hospitales, actualmente el 30%, de gran envergadura cuentan con un comité de “hospitales sin dolor”, cuyos objetivos básicos son:

- *Facilitar la colaboración* de distintos profesionales de la salud con un objetivo común, el tratamiento del dolor. Se impulsa y apoya la creación de unidades de dolor multidisciplinarias, aspecto muy importante ya que hasta ahora las pocas unidades de dolor existentes en los hospitales españoles se encuentran prácticamente constituidas en un 100% por personal perteneciente al servicio de anestesiología. Esta limitación de personal afecta a la creación de más unidades de dolor, ya que en los últimos años se ha venido observando un déficit de médicos anestesiólogos y por tanto una mala predisposición de las administraciones sanitarias a la dedicación de más anestesiólogos a las unidades de dolor ya existentes o bien a la creación de unidades nuevas. En muchos casos el personal de las unidades de dolor no cuenta con una dedicación exclusiva y tienen otros deberes o funciones en el ámbito quirúrgico, lo que limita esa actividad concreta. La posible falta de información de la importancia del tratamiento del dolor impide el desarrollo de esta nueva rama especializada. Una queja de muchos anestesiólogos es la falta de reconocimiento de su trabajo y su dedicación al tratamiento del dolor pues se encuentran supeditados al trabajo prioritario de la unidad a la que pertenecen (110).
- *Creación de grupos de trabajo* para la elaboración de documentos informativos sobre el tratamiento del dolor tanto para el público

general como para profesionales de la salud, diseño de escalas de dolor para distintas poblaciones de pacientes, realización de estudios epidemiológicos y encuestas sobre la prevalencia de dolor en los servicios de los hospitales en las que se encuentran instauradas las unidades de dolor, creación y cumplimiento de protocolos analgésicos, desarrollo de actividades formativas con cursos monográficos sobre las alternativas terapéuticas del dolor, innovaciones y técnicas especializadas... También serán los encargados de publicar artículos y comunicaciones relacionados con el tema y participar en ensayos clínicos.



FIGURA 22: CARTEL INFORMATIVO COMISIÓN HOSPITALES SIN DOLOR. HOSPITAL DE LA PAZ, MADRID

La primera Unidad del Dolor se establece en 1960 en EEUU por Bonica (111). A pesar de esta antigüedad es a finales de los años 90 cuando un metanálisis publicado por Mc Quay demuestra la prevalencia del dolor agudo postquirúrgico tras intervenciones mayores y cirugía ambulatoria (112).

Para intentar poner algún remedio a esta situación, en 1998 la Federación de Sociedades Europeas del Dolor (EFIC: Europe against Pain) presentó al parlamento europeo una serie de datos entre los que se incluían la incidencia de dolor y su repercusión tanto económica como sobre la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico. Los datos evidenciaban resultados completamente distintos entre los diferentes países miembros, así como distintos protocolos, formas de actuar y procesos de evaluación del dolor. Debido a esta disparidad la EFIC presentaba como elemento clave un “documento de consenso” en el que se recogían las guías de actuación elaboradas por expertos en dolor que deberían ser instauradas de forma común y general en todos los países europeos así como las líneas de tratamiento a seguir y, en general, un “programa de trabajo” cuyo máximo objetivo fuera determinar el estado actual del tratamiento del dolor en Europa y constituir un programa de formación del dolor y una legislación al respecto.

En el año 2004 la IASP se asocia a la EFIC para solicitar el tratamiento del dolor como uno de los derechos fundamentales del hombre ante las Naciones Unidas.

Un estudio sobre la involucración del personal sanitario de los hospitales de Barcelona muestra que en general, en el tratamiento del dolor no existe un método de evaluación unificado y establecido que evalúe el dolor de los pacientes ingresados; la información que se le da a los pacientes sobre el tratamiento del dolor es escasa y en la mayoría de los casos únicamente verbal, no se entrega al paciente un informe de tratamiento con unas pautas claras y especificadas, a excepción de los servicios quirúrgicos donde sí se proporciona un tríptico informativo con la escalera analgésica pauta y explicaciones sobre la importancia del tratamiento del dolor; los profesionales sanitarios de especialidades no relacionadas con el tratamiento del dolor reconocen necesitar más formación en el manejo del dolor y no existen protocolos terapéuticos de analgesia a excepción del área quirúrgica (113).

Las Unidades del Dolor actualmente funcionan de forma un tanto errática al depender de los recursos de los servicios en las que se integran. Lógicamente esto ocasiona un deficiente funcionamiento en muchos centros sanitarios y por tanto una falta asistencial hacia los pacientes con dolor. Por esta razón en algunos hospitales, como es el caso del Hospital de La Paz de Madrid, se ha planteado el establecimiento de una “gestión por procesos” para el tratamiento del dolor con sus correspondientes unidades. La gestión por procesos supone “el desarrollo una nueva forma de organización que se estructure alrededor de aquellas actividades que crean valor para el cliente, con independencia de si pertenecen o no a una misma área funcional.” Cada proceso se definiría como “el conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados” (114).

La gestión por procesos podría suponer un beneficio para organizar la labor asistencial tanto de las Unidades del Dolor como de los centros sanitarios a los que pertenecen, obteniéndose como resultado una mejora de la atención de los pacientes y, en resumen, una mejora del tratamiento del dolor (115).



FIGURA 23 ORGANIGRAMA GESTIÓN POR PROCESOS, UNIDAD DEL DOLOR, HOSPITAL DE LA PAZ, MADRID

Unidades de dolor agudo. Características que debe cumplir

1. Personal asignado al tratamiento del dolor agudo postoperatorio
2. Protocolos escritos para el manejo del dolor agudo postoperatorio
3. Evaluación regular de los valores de dolor en reposo al menos una vez al día
4. Garantía de atención médica 24 horas al día
5. Documentación y registro de los datos necesarios en Historia clínica del paciente

FIGURA 24 CARACTERÍSTICAS QUE DEBEN DE CUMPLIR LAS UNIDADES DEL DOLOR

Actualmente se pueden encontrar cuatro tipos de Unidades de dolor acreditadas por el CASED, el Comité Acreditador de la Sociedad Española del Dolor:

- Nivel 4 (máximo): Unidad Multidisciplinar para el Estudio y Tratamiento del Dolor: Es una unidad localizada en un centro hospitalario e integrada por distintos profesionales sanitarios, entre los que se incluirían, además de un anestesiólogo o un neurocirujano, de acuerdo a la normativa vigente de la Unión Europea; otras tres especialidades médicas diferentes (cirugía, rehabilitación, reumatología...) así como personal no médico (farmacéuticos, fisioterapeutas, psicólogos, asistentes sociales...). Resulta imprescindible y muy interesante abordar el tratamiento del dolor no sólo desde una única perspectiva o especialidad médica. La formación de unidades del dolor multidisciplinarias podría liberar un poco la carga laboral de los anestesiólogos permitiendo quizás la formación de un mayor número de unidades del dolor en hospitales donde hasta ahora no se han podido establecer debido a la falta de anestesiólogos.

La formación es un aspecto importante de las unidades de nivel 4, exigiéndose para su acreditación como tal la realización periódica de sesiones clínicas y reuniones para establecer las líneas estratégicas de los tratamientos a utilizar. Todo esto vendrá organizado por un director o coordinador médico especialista, figura obligatoria según la Unión Europea en este tipo de unidades.

Resulta beneficioso que, además del aspecto formativo dirigido hacia el personal sanitario trabajador de la unidad del dolor, se establezcan cursos y talleres dirigidos a los pacientes asistidos por dicha unidad del dolor. Es muy interesante que el servicio de enfermería pueda asesorar al paciente, sumando así al tratamiento farmacológico o las distintas técnicas empleadas para el tratamiento del dolor protocolos de actuación no farmacológicos como puedan ser escuela de dolor de espalda, talleres de fibromialgia, talleres post-técnica invasiva que permiten enseñar a controlar actitudes posturales anómalas evitando la cronificación del dolor. Este tipo de formación dirigida al paciente no solo es aplicable en las unidades del dolor de nivel 4 sino que podría implantarse en cualquiera de los niveles, aunque lógicamente requiere una especialización, educación y acción formativa del personal trabajador de la unidad del dolor (116).

- Nivel 3: Unidad Multidisciplinar para el Tratamiento del Dolor: Se diferencia de la anterior en que no lleva a cabo labores de docencia e investigación, pero en cuanto a su constitución por personal multidisciplinar es exactamente igual, atendiendo tanto a pacientes hospitalizados con dolor agudo postoperatorio o dolor crónico como a pacientes externos y ambulatorios que acuden a realizarse alguna técnica no invasiva que no requiera su ingreso o simplemente el seguimiento en consulta de estos pacientes.
- Nivel 2: Unidad Uni / Multidisciplinar para el Tratamiento del Dolor: En este caso la unidad no tiene por qué ser multidisciplinar pero debe contar al menos con dos médicos especialistas, ya sean dos anestesiólogos como uno anestesiólogo y otro de distinta especialidad. Asimismo debe de realizar al menos una consulta diaria sobre el dolor para ser considerada Unidad del Dolor de nivel 2.
- Nivel 1: Unidad Unidisciplinar del Tratamiento del Dolor: Generalmente se trata de Unidades del Dolor localizadas en los centros de salud, en las áreas de atención primaria, y su objetivo es establecer el primer escalón en el tratamiento del dolor. Estas Unidades son fundamentales para toda la cadena de tratamiento del dolor ya que una de las posibles soluciones a los problemas de escasez de unidades de dolor y de la elevada incidencia de dolor en nuestro país sería la formación adecuada de personal de atención primaria en el dolor. Según un estudio sobre el dolor en la práctica diaria del médico de Atención Primaria, realizado por el Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief, el 54,9% de la población que acude al centro de salud ha padecido algún tipo de dolor en los últimos dos meses, y generalmente este dolor se mantiene más allá de 9 meses instaurándose como un dolor crónico. Se conseguiría diagnosticar y tratar a los pacientes con dolor generados en la propia área de salud, evitándoles innecesarios traslados y esperas en los hospitales, con lo que además se descargaría la carga laboral hospitalaria y se mejorarían los recursos sociales del sistema nacional de salud al aliviar la presión asistencial. De hecho se ha estimado que

si los médicos de los centros de salud tuviesen una formación adecuada en el tratamiento del dolor (crónico y por supuesto agudo) e instaurasen desde el inicio un tratamiento correcto con los fármacos adecuados a las dosis establecidas para el tratamiento del dolor se podría llegar a evitar alrededor del 50% de las consultas hospitalarias en las unidades del dolor existentes.

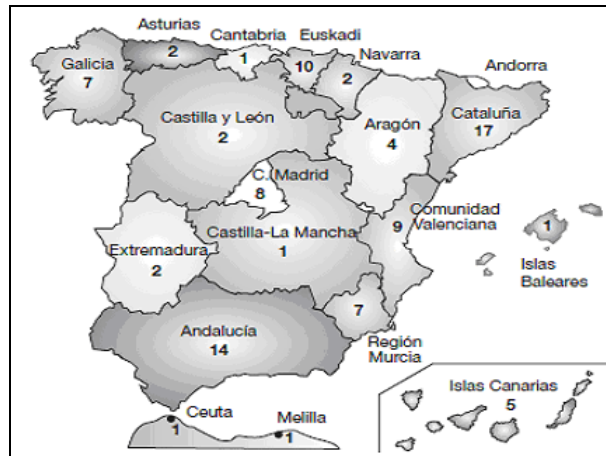


FIGURA 25 DISTRIBUCIÓN DE LAS UNIDADES DEL DOLOR EN ESPAÑA (118)

Un objetivo básico para la implantación de la unidades del dolor en España es la formación. Esta formación es fundamental para los médicos de atención primaria pero a su vez también para las distintas especialidades médicas, de hecho el tratamiento del dolor requeriría una subespecialidad médica específica que permitiese la dedicación a tiempo completo. En Estados Unidos existen cursos y acciones formativas específicas que acreditan conocimientos en dolor como el ABIPP3 (American Board of Interventional Pain Physician) o el WIP4 (World Institute of Pain) que permite obtener la titulación de FIPP (Fellow of Interventional Pain Practice). La IASP ha propuesto un "currículum" en el tratamiento del dolor para los estudiantes de medicina y los postgraduados. (117) Es fundamental la inclusión de programas formativos en la materia del dolor para cualquier tipo de médico, independientemente de su especialidad. En este sentido, cada vez existe más oferta de másteres y programas sobre el tratamiento del dolor, aunque en España es más habitual que sean post-licenciatura, por lo que propuestas como la de la facultad de medicina de Barcelona con asignaturas optativas sobre el dolor son altamente interesantes para la formación general en el ámbito médico y constituyen el inicio de un largo camino a seguir.

“La medicina del dolor no puede ser un ejercicio con dedicación ocasional o parcial. Para poder ofrecer un diagnóstico correcto y manejar con seguridad el amplio abanico de técnicas a disposición, es necesario un entrenamiento constante.” (110)

Actualmente la situación de las unidades del dolor en España es muy mejorable, desde que en 1975 se abrió la primera en el Hospital Doce de

Octubre de Madrid se han instaurado 94 Unidades más de las que muy pocas son multidisciplinarias. (118) (119)

En 1996 se crea en Cataluña un Plan de Salud en el que se integraba como uno de los objetivos fundamentales el tratamiento del dolor; aunque por desgracia deja de aparecer como tal en el nuevo Plan de Salud del 2000. Esto nos da una idea aproximada de lo difícil que es el establecimiento y la poca atención o importancia que las autoridades públicas prestan a una de las patologías con mayor incidencia en nuestro país. Sí es cierto que el Sistema Nacional de Salud Español ha comenzado a implantar iniciativas que permiten reforzar o desarrollar el tratamiento del dolor y su capacidad asistencial, pero también lo es que esta implantación ocurre muy lentamente y de forma irregular por distintos motivos, económicos o políticos.

Los pequeños avances alcanzados en la evolución de las unidades del dolor y del tratamiento del dolor se deben fundamentalmente a la predisposición e iniciativa de los trabajadores y especialistas por sí mismos, que amplían sus horarios de trabajo y realizan esfuerzos extras para impulsar este desarrollo y no de la ayuda de las autoridades públicas. (120)

El desarrollo de las unidades del dolor por España es muy variable dependiendo de las comunidades autónomas, por ejemplo en Extremadura se ha desarrollado en los últimos años un “Programa Regional del Dolor”, que favorece la formación de médicos de primaria para evitar ingresos hospitalarios y permitir así mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo estas iniciativas son ejemplos aislados. Actualmente no existe dentro de la cartera de servicios de los programas de salud una definición clara de la prestación asistencial de tratamiento del dolor. En 2001, se estudian las características de las unidades del dolor existentes en España, obteniendo como resultado una variabilidad general en todos los aspectos: tratamientos administrados, instalaciones o financiación, excepto en la dependencia del servicio de anestesiología que resulta común en la mayoría de ellas (121). Datos muy similares a los citados se confirman en un estudio mas reciente:

- El 94,6% de las Unidades de Dolor en España dependen de los servicios de anestesiología; siendo muy pocas las que dependen de otras especialidades (2 de medicina de familia, 2 de neurocirugía y 1 de medicina interna).
- Sólo el 35% de estos especialistas tiene dedicación completa en la unidad del dolor.
- El 37% de las unidades cuenta con la ayuda de un psicólogo para el tratamiento del dolor, aspecto que sería indispensable para un abordaje multidisciplinar, así como con otras especialidades sanitarias no médicas: farmacéuticos y fisioterapeutas.
- La mayoría de las unidades del dolor carecen de un espacio propio, utilizándose las consultas y quirófanos generales del hospital.

- A pesar de todos estos impedimentos, la labor asistencial desarrollada por las unidades del dolor españolas es muy importante, con 271.913 visitas, de las cuales 72.103 fueron primeras visitas y 199.810 visitas sucesivas (119).

Recientemente diversos facultativos adjuntos trabajadores de multitud de unidades de dolor de diferentes comunidades autónomas se plantean los siguientes objetivos indispensables y necesarios para ofrecer un tratamiento de calidad adecuado a los pacientes:

- Independencia de las unidades del dolor con respecto a los servicios de anestesiología y especialización del personal que trabaja en ellas, con la adecuada formación y dedicación.
- Creación de especialidades específicas para el tratamiento del dolor con sus títulos correspondientes, ya que se requiere tanto conocimiento farmacológico de principios activos difíciles de manejar como habilidad y desarrollo de técnicas quirúrgicas.
- Definición de la “cartera de servicios” ofertada por las unidades del dolor así como unificación de las mismas.
- Creación de unidades del dolor en todas las regiones y comunidades autónomas para dar cobertura a toda la población.
- Elaboración de un plan territorial del tratamiento del dolor, con sus protocolos de tratamientos. (122)

También se han publicado los estándares de calidad y la “cartera de servicios” de las unidades del dolor, útiles tanto para la actualización de la estructura y la organización de las unidades ya existentes, como para la planificación y el desarrollo de futuras unidades. Entre estos estándares se incluyen:

- Estándares de estructura, que hace referencia a la dotación de equipamientos necesarios en cualquier unidad del dolor para poder ofrecer un buen servicio; tanto a nivel de estructuras hospitalarias (consultas externas, camas para hospitalización, despachos, sala de espera de pacientes) como de aparatos (bombas PCA (patient controlled analgesia), material necesario para realizar bloqueos nerviosos, estimuladores, agujas, aparatos de radiofrecuencia). También se incluyen las necesidades del personal especializado.
- Estándares de procesos para las consultas externas y para la hospitalización, ya sea mantenida o ambulatoria.
- Estándares de actividad científica y docencia

Abunda este tipo de informes en revistas relacionadas con el dolor, lo que muestra el interés científico en el tema y el lento desarrollo que va teniendo el tratamiento del dolor en nuestro país. (123)

1.8.3 Tratamiento farmacológico

1.8.3.1 Estrategias y potenciales dianas para el tratamiento del dolor

El ideal sería disponer de una droga que poseyese las siguientes características:

- Efectiva en todos los pacientes con dolor debido a patologías dispares.
- Es activa a dosis tolerables y definidas.
- Resulta selectiva para la nocicepción.
- Presenta efecto terapéutico de duración apropiado.
- No produce dependencia y es bien tolerada.
- Genera una analgesia robusta a dosis mucho menores que las que provocan efectos secundarios.
- Preferiblemente activa por vía oral, sin despreciar la administración cerebral o espinal. (15)

Este fármaco, a modo de “bala mágica”, no existe en la actualidad y por el momento parece ilusorio poder disponer de él en el futuro debido a la complejidad de las vías y mecanismos del dolor.

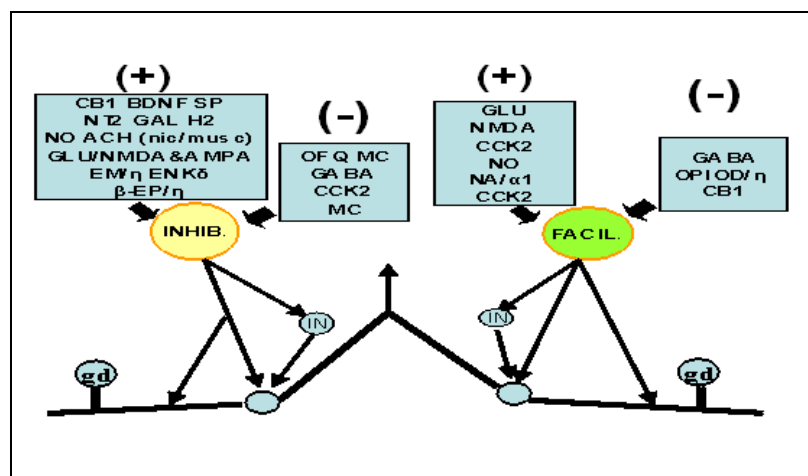


FIGURA 26 POSIBLES DIANAS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL DOLOR

En la actualidad se dispone de múltiples dianas farmacológicas que actúan sobre diferentes receptores a nivel supraespinal o espinal y que interfieren o potencian los mecanismos moduladores de signo facilitador o inhibidor que controlan el dolor. De una forma esquemática se puede proponer que se cuenta con múltiples fármacos que actúan a nivel central sobre distintos centros cerebrales de las vías moduladoras y colocan a las neuronas en situación de encendido o apagado. Comparativamente son mucho más numerosas las influencias que activan la inhibición (encendido) que las que inhiben la facilitación (apagado), pero ambos mecanismos contrapuestos tienen actividad y son las dianas del tratamiento farmacológico de los estados de dolor y mas específicamente del dolor agudo operatorio según se indica en la figura anterior.

Complementario a las estrategias farmacológicas existen posibilidades alternativas de influir sobre la modulación del dolor a través de dos vías generales interrelacionadas:

- Mecánicamente sobre diana presináptica, en la propia vía descendente o a nivel postsináptico.
- Topográficamente en dos niveles: el cerebral o el espinal segmentario especialmente interesante para los protocolos prácticos.

Estos enfoques tienen interés en la actualidad para el tratamiento de dolores crónicos resistentes a tratamientos convencionales y es probable que tengan más relevancia en el futuro.

A nivel cerebral se pueden inyectar en estructuras definidas agonistas o antagonistas apropiados. Por el momento esta posibilidad cuenta con escasa experiencia y es improbable que vaya a ser superior a la administración sistémica de los fármacos. La estimulación eléctrica en la PAG, hipotálamo anterior o córtex, es técnicamente compleja y el interés clínico probablemente sea marginal.

Parece de más interés la intervención en los mecanismos de disponibilidad serotoninérgicos y noradrenérgicos para inducir analgesia opioidérgica. Se tiene experiencia en la clínica psiquiátrica acelerando la síntesis por inducción o administrando precursores apropiados. Este enfoque tiene la gran ventaja de poder ser reversible y es preferible a la destrucción por lesión, que en el momento actual ofrece resultados imprevisibles y efectos secundarios graves (simpatectomía).

Las actuaciones a nivel segmentario espinal parecen más interesantes. Una droga administrada a este nivel necesariamente debe de poder penetrar al lugar adecuado y su liposolubilidad es esencial; al mismo tiempo se tiene que evitar su difusión supraespinal o periférica. Existen estrategias recientes con el uso de polímeros y liposomas para estabilizar y prolongar la acción de una droga concreta, unidos a programas computerizados de infusión. Son procedimientos invasivos, complejos técnicamente y con un riesgo cierto de infección, siendo éstos sus inconvenientes mayores.

En roedores se ha realizado inyección espinal de fármacos que impiden la recaptación de monoaminas, antidepresivos que interfieren con los mecanismos adrenérgicos y/o serotoninérgicos, con resultado antinociceptivo y analgésico.

Se están obteniendo resultados clínicos prometedores implantando células cromafines de origen bovino en el espacio subaracnoideo. Los efectos analgésicos se atribuyen a la reorganización de las neuronas del asta posterior, a la activación sinérgica de mecanismos opiodérgicos y noradrenérgicos y posiblemente a la producción de péptidos antinociceptivos tipo GABA. Los fenómenos del rechazo se atenúan encapsulando a las células en cartuchos de diálisis que impiden que penetren las células inmunocompetentes. Una estrategia similar consiste en utilizar células clonadas productoras de catecolaminas en el implante; en roedores se ha podido suprimir la nocicepción inducida por la sustancia P.

Se están estudiando alternativas más radicales dirigidas a la destrucción de las neuronas de proyección del asta posterior con diferentes actuaciones: neurotoxinas que destruyen receptores concretos (saporina-NK1), terapia génica que impide la producción de receptores y complejos de proteínas con anticuerpos para el secuestro y neutralización de diversos neurotransmisores que participan en los mecanismos moduladores.

Los fármacos opioides siguen siendo la referencia estándar con quienes se debe de comparar cualquier otra intervención farmacológica o no farmacológica (124) y por lo tanto se considerará en primer lugar la farmacología, farmacocinética y modo de acción de los opioides y sus análogos. A continuación se describirán otras opciones analgésicas farmacológicas de uso habitual.

En la actualidad se ha consolidado un concepto importante, la combinación de fármacos opioides y no opioides en el tratamiento del dolor quirúrgico, lo que se ha denominado con acierto ***analgesia multimodal, equilibrada o balanceada***. Se trata de combinar fármacos con distintas dianas preferentes tanto a nivel del sistema nervioso central como en el ámbito periférico con el objetivo de utilizar dosis bajas de todos los fármacos administrados y disminuir la incidencia de los efectos secundarios de todos ellos (125) (70). Trabajos experimentales y clínicos han estudiado y comparado diversas combinaciones incidiendo en un punto crítico cual es el definir las dosis adecuadas y constatar la sinergia entre los fármacos (126). No es extraño dado el gran número de estudios realizados que existan informes en cierta medida contradictorios.

1.8.3.2 Opioides y derivados

a. Historia de los opioides



El dolor es un mal que afecta al hombre desde el principio de los tiempos y es lógico que su tratamiento se remonte a épocas muy antiguas, a pesar que el tratamiento del dolor desde un punto de vista científico y no empírico tal y como lo conocemos hoy en día presente su punto de inflexión en el

siglo XVIII, época de gran avance de las ciencias paramédicas.

Dentro de los múltiples tratamientos usados a lo largo de los siglos uno de los primeros documentados es el uso del opio y de sus alcaloides, los opioides. (127)

El opio es un extracto obtenido a partir de una planta, la *Papaver Somniferum*. La primera referencia histórica al opio se remonta al 4000 a.C, época en la que los sumerios se referían a ella como "hulgil", la planta de la felicidad, como muestran las tablillas de Uruk. Posteriormente, sobre el año 3400 a.C, su fama curativa se propagó gracias a la ruta de la seda por Mesopotamia a través de los asirios y los babilonios llegando a las civilizaciones egipcia, griega y romana. En Egipto el dolor era considerado un castigo divino de Seth y Sekhament y para su tratamiento se empleaban plantas y hierbas entre las que también se encontraba la adormidera, de hecho en el papiro de Ebers datado del 1550 a.C se describe el empleo del opio para los dolores de cabeza de Ra y de los faraones. También se han hallado otros papiros que reflejan el proceso de preparación de una pasta de insectos, cebada y adormidera que daban las madres egipcias a sus hijos para facilitarles el sueño. Uno de los más importantes avances de la cultura griega en Medicina es su base fisiológica o científica y no dependiente de lo divino. En Grecia la droga recibió el nombre con que la conocemos hoy en día: opus, el término deriva de opión, cuyo significado hace referencia al jugo o látex que se extrae de la adormidera al cortarla. Se han hallado pruebas arqueológicas que demuestran el consumo de opio en las guerras troyanas. Hipócrates describió en el 460 a.C un preparado medicinal denominado esponja soporífera, que contenía opio, beleño y mandrágora, generalizó el uso del opio como narcótico y anestésico en cirugía y proclamó sus beneficios con el lema "Divinum opus est sedare dolores", consideró el opio como un *phármakon*, con capacidad curativa pero al mismo tiempo venenoso. Su discípulo Teofrasto en el siglo III a. C describe en la primera referencia escrita que hay acerca del opio sus propiedades curativas. Siguiendo los pasos de los griegos la cultura romana continuó utilizando el opio como remedio contra el dolor. Galeno describió en sus libros la receta de su Triaca Magna, que contenía un 40% de opio. Nicandro de Colofón experto en plantas medicinales del siglo II a.C.,



evaluó el margen de seguridad para el opio estableciendo estados que van desde la animación del paciente hasta el delirio y la muerte según se va doblando la dosis. Paralelamente, otras civilizaciones como la árabe utilizaban el opio para aliviar el dolor, considerado como un mal espiritual con importante componente psicológico. Se han encontrado referencias al uso del opio del médico persa Avicena; lo calificó como el más potente de los estupefacientes y la medicina árabe promovió su utilización para la disentería en Persia, Malasia, India y China durante el siglo IX. Se cree que Avicena murió en el 1037 debido a una

droga social obligaron a la prohibición de su uso.

La guerra civil americana y la I guerra mundial facilitaron la expansión del uso de la morfina como analgésico y era muy utilizada en el campo de batalla. De hecho, en estas guerras apareció por primera vez la denominada “enfermedad del soldado”, los soldados eran tratados con morfina y se volvían adictos, de modo que cuando volvían a casa desarrollaban síndrome de abstinencia.

Durante todo el siglo XX el camino seguido por la ciencia tuvo como fin la obtención de una sustancia opioide con propiedades analgésicas lo más potentes posibles y que produjese poca o nula dependencia, aunque los resultados obtenidos no siempre fuesen los deseados. En esta línea se encuentran hallazgos como el de la oxicodona por Freund y Séller en 1916 o el levorfanol y su isómero dextro el dextrometorfano sin actividad analgésica pero buen antitusivo. Tras la definición exacta de la estructura de la morfina por Gulland y Robinson, en 1939 se comercializa la petidina o meperidina, con un inicio de acción mucho más rápido que la morfina, y en 1943 Eisleb sintetiza la metadona que aun teniendo poder adictivo presentaba menores efectos secundarios que la morfina. En 1961 Lewenstein y Blumberg sintetizan la naloxona, antagonista puro opioide que revierte totalmente los efectos de la morfina pero que también desencadena un fuerte síndrome de abstinencia. En 1964 Janssen obtiene un nuevo derivado, el fentanilo, con una potencia analgésica 400 veces mayor que la morfina, menor duración de acción e inicio más rápido, por lo que de inmediato se convirtió en la droga de elección en las sedaciones para intervenciones quirúrgicas (128). Paralelamente otras farmacéuticas investigaban otros compuestos como la nalorfina de Weijlard y Erikson, que aparentemente no tenían relación con los opioides pero que proporcionaban una acción analgésica muy similar sin producir dependencia e incluso antagonizaba ciertos efectos de la morfina. Más adelante se descubriría que esto es debido a la interacción de la nalorfina con el receptor κ opioide y su carácter de agonista parcial. En 1968 se comercializa la buprenorfina por Bentley, analgésico de larga duración de acción y pocos efectos adversos.

La síntesis de todos estos compuestos y sus distintos efectos farmacológicos llevaron en 1973 al descubrimiento del sistema opioide endógeno casi simultáneamente por grupos investigadores de distintas universidades: Snyder de la universidad de Baltimore, Simon de la de Nueva York y Terenius de Uppsala. Éste último siguió investigando posteriormente sobre la naturaleza y la identificación de los ligandos endógenos de estos receptores, llegando a descubrir que eran de naturaleza peptídico al descartar sustancias lipídicas y de alto peso molecular (129). Martin en 1976 propone que el sistema opioide endógeno está compuesto por distintos tipos de receptores localizados en multitud de órganos; denomina a estos receptores como μ (*mu*), κ (*kappa*) y γ (*sigma*) según los nombres de los ligandos específicos, los receptores μ se activan por acción de la morfina, los κ por la ketociclazocina y los γ por la N-alil normetazocina. En 1977 se consigue establecer las diferencias de los receptores μ y δ . Hoy en día sabemos que el receptor γ no es de la familia opioide sino parte del receptor NMDA. Más adelante se ha descrito la existencia de aún más receptores, como el δ (*delta*)

con afinidad por la Leu-enkefalina o el receptor ORL1 (= opioid receptor like-type 1). En el mismo año se consiguen establecer las diferencias de los receptores μ y δ y a partir de aquí la purificación del receptor μ comienza a ser una actividad sencilla mediante técnicas de cromatografía (130) (131). Del mismo modo que se van identificando los receptores opioides también se clarifica la naturaleza de unas sustancias peptídicas endógenas producidas por el hombre con actividad sobre dichos receptores, las primeras en purificarse son las encefalinas por Kosterlitz y Hughes. Ambos grupos investigadores obtienen los primeros resultados en el año 1975, Kosterlitz y Waterfield sobre la Met-enkefalina y Hughes y colaboradores sobre la Leu-enkefalina. En 1978 se rindió homenaje a estos científicos con el premio Lasker de Investigación Médica Básica junto con Snyder, aunque estos premios motivaron controversia ya que otros grupos investigadores que participaron y ayudaron al descubrimiento de los opioides endógenos quedaron excluidos del premio (132). Previamente Li y sus colaboradores ya habían identificado a una hormona, la β lipoproteína, que presentaba secuencias con capacidad de interaccionar con los receptores opioides y por tanto con acción analgésica, de la que se presupone que derivan las distintas familias de opioides endógenos. En 1976 Bradbury y sus colaboradores aíslan la β -endorfina. En 1981 Goldstein publica su trabajo sobre las dinorfinas y el japonés Kanawaga obtiene la secuencia de la α -neoendorfina. (133)

Actualmente la investigación de sustancias opioides sigue avanzando, se clonan receptores opioides lo que lleva a precisar su estructura y secuencia específica y se sintetizan posibles ligandos. El conocimiento de que los péptidos opioides se pueden sintetizar por células inmunes circulantes bajo determinados estímulos es otro avance reciente (134). Todos estos descubrimientos son muy recientes y todavía no se conoce la última palabra del sistema opioide endógeno ni su relación con otros neurotransmisores y vías de la respuesta del dolor. Es reconfortante ver las numerosas posibilidades que están abiertas.

b. Farmacocinética de los opioides

Los opioides son fármacos sintéticos que interaccionan con el sistema opioide endógeno y cuyas diferencias derivan de la mayor o menor afinidad por determinados receptores, la actividad intrínseca de la unión a dichos receptores, su posible interacción con otros sistemas implicados en la transmisión del dolor de carácter no opioide, sus distintos e impredecibles mecanismos de transducción y su farmacocinética entre otros posibles factores.

b.1. Afinidad por los receptores

Los fármacos se clasifican en distintos grupos o subfamilias según su afinidad por los receptores μ , κ ó δ . Asimismo, las acciones terapéuticas o tóxicas de los opioides van a depender en parte de la unión y de la intensidad de dicha unión a los distintos receptores, por lo que es muy importante conocer específicamente las tendencias de cada fármaco. (135)

FÁRMACO	RECEPTOR μ	RECEPTOR κ	RECEPTOR δ
Morfina	+++	+	+
Metadona	+++		
Fentanilo	+++		
Meperidina	+++	+	+
Buprenorfina	++	--	
Etorfina	+++	+++	+++
Pentazocina	++	++	
Naloxona	---	--	-
Naltrexona	---	--	-

TABLA 1 AFINIDAD POR LOS RECEPTORES OPIOIDES

+++ Agonista puro de alta afinidad

++ Agonista parcial

---Antagonista con alta afinidad

b.2. Absorción

En general los opiodes presentan una buena absorción por todas las vías de administración.

- **La vía oral** ve limitada su biodisponibilidad por el efecto del primer paso hepático, que será muy importante en fármacos como la oxycodona, codeína y metadona (60%). De los antagonistas opiodes, la naltrexona se puede administrar por vía oral para ejercer su función antagonista en casos de intoxicación por opiodes ya que presenta un efecto de primer paso menor que la naloxona. Actualmente podemos encontrar estudios sobre la incorporación de antagonistas opiodes a microesferas biodegradables con el fin de producir formas galénicas de liberación retardada y continua con cinética de orden cero durante 360 días para el tratamiento de la deshabituación al consumo crónico de opiodes o para evitar la aparición de tolerancia en pacientes en cuidados paliativos, aunque todavía no se han realizado estudios al respecto en seres humanos (136) (137).
- **La vía transdérmica** se encuentra indicada para formulaciones galénicas de fármacos con características liposolubles como el fentanilo o la buprenorfina.
- **La vía sublingual** es eficaz para fentanilo y buprenorfina. Actualmente se estudia el desarrollo de preparaciones galénicas efervescentes bucales que permitan una absorción transmucosa rápida del opioide similar a la vía sublingual al evitar el efecto de primer paso hepático, alcanzando concentraciones séricas terapéuticas en poco tiempo (t_{\max} insignificante). (138) (139)
- **Vía parenteral con distribución inmediata:**
 - Vía intravenosa en bolo o perfusión.

- Vía epidural en perfusión, bolos de autoadministración PCA (patient controlled analgesia) o preparados depot liposolubles (Depodur® de morfina) que permiten mantener el efecto analgésico durante 48 horas tras la administración, lo que supondría una ventaja para el tratamiento analgésico de pacientes anticoagulados al evitar la colocación de un catéter epidural. Estos preparados depot constituyen verdaderas novedades tecnológicas para la administración de fármacos y para modular su farmacocinética, son pequeños liposomas multivesiculares con cientos de microscópicos compartimentos poliédricos hidrófilos interpuestos entre láminas lipófilas que permiten la liberación retardada del fármaco (140) (138).
- Vía subcutánea.
- Vía intraperitoneal.

b.3. Distribución

En general la mayoría de los opioides presenta características lipófilas lo que les permite distribuirse con bastante rapidez en el organismo. Estas características lipófilas además les confieren capacidad para atravesar barreras:

- Todos los opioides atraviesan la barrera placentaria por lo que llegan al feto.
- Prácticamente todos los opioides atraviesan con muchísima facilidad la barrera hematoencefálica (BHE) (en cualquier caso necesariamente la atravesarán todos si pretendemos que ejerzan su efecto analgésico central); es el caso de la codeína, metadona, fentanilo...curiosamente la morfina es uno de los opioides con peores cualidades para atravesar la barrera hematoencefálica.

Las características lipófilas de los opioides favorecen el modelo bicompartimental de los mismos provocando su acumulación en determinados tejidos, como sucede con la metadona que se acumula en tejido graso lo que explica su larguísima vida media.

b.4. Metabolismo

Muchos opioides se metabolizan a nivel hepático por acción de distintas enzimas citocrómicas; es el caso de:

- La morfina sufre glucuronización combinándose con ácido glucurónico formando los metabolitos morfina-6-glucurónido y morfina-3-glucurónido, ambos con actividad analgésica, especialmente en la administración de dosis repetidas. Esto se ha observado en estudios de índices de potencia analgésica, de modo que en administraciones únicas la dosis equianalgésica de morfina oral e intravenosa es 1-6 pero en tratamientos con dosis múltiples es de 1-2 / 1-3. La morfina-6-glucurónido será la principal responsable

de la depresión respiratoria y efectos secundarios adversos en pacientes intoxicados con insuficiencia renal, ya que a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con insuficiencia hepática en los que la capacidad de conjugación no se ve alterada, en aquellos con fallo renal se produce acumulación de los metabolitos activos y toxicidad. La eliminación de la morfina se ve alterada en función de la edad, de modo que en ancianos y niños disminuye el volumen de distribución y el aclaramiento del fármaco; con lo que será necesario reducir las dosis.

- La codeína sufre procesos de desmetilación y se transforma en morfina, al igual que la heroína a nivel del SNC que también se transforma en morfina.
- La naltrexona da lugar a metabolitos activos antagonistas de los efectos opioides.

b.5. Excreción

La excreción tanto del fármaco inalterado opioide como de los metabolitos que se generan como consecuencia del paso por el hígado es en la mayoría de los casos renal.

c. Estructura química de los opioides

Los opioides son análogos peptídicos de las encefalinas o peptidomiméticos naturales o sintéticos, que interaccionan con los receptores opioides y como consecuencia alivian el dolor por su acción principalmente sobre el SNC, aunque también influyen otros factores subjetivos responsables de la farmacodependencia. Uno de los objetivos actuales es estudiar estructuras sintéticas que presenten mayor estabilidad y por tanto mayor vida media, menores efectos secundarios y una biodisponibilidad que permita su administración por vía oral. Todos los opioides se caracterizan por presentar un grupo farmacóforo (unidad central para la actividad bioquímica) común: fenilpiperidina presente en la secuencia aminoácida de la Met-encefalina: Tyr- Gly- Gly- Phe- Leu. Este grupo contiene un anillo aromático plano unido a un átomo cuaternario, un nitrógeno básico y una cadena de 2 átomos de carbono que separan el nitrógeno básico del átomo cuaternario siendo muy relevante la estereoisomería del átomo cuaternario ya que, para tener actividad agonista opioide, su configuración debe ser *s* (los isómeros *r* son inactivos).

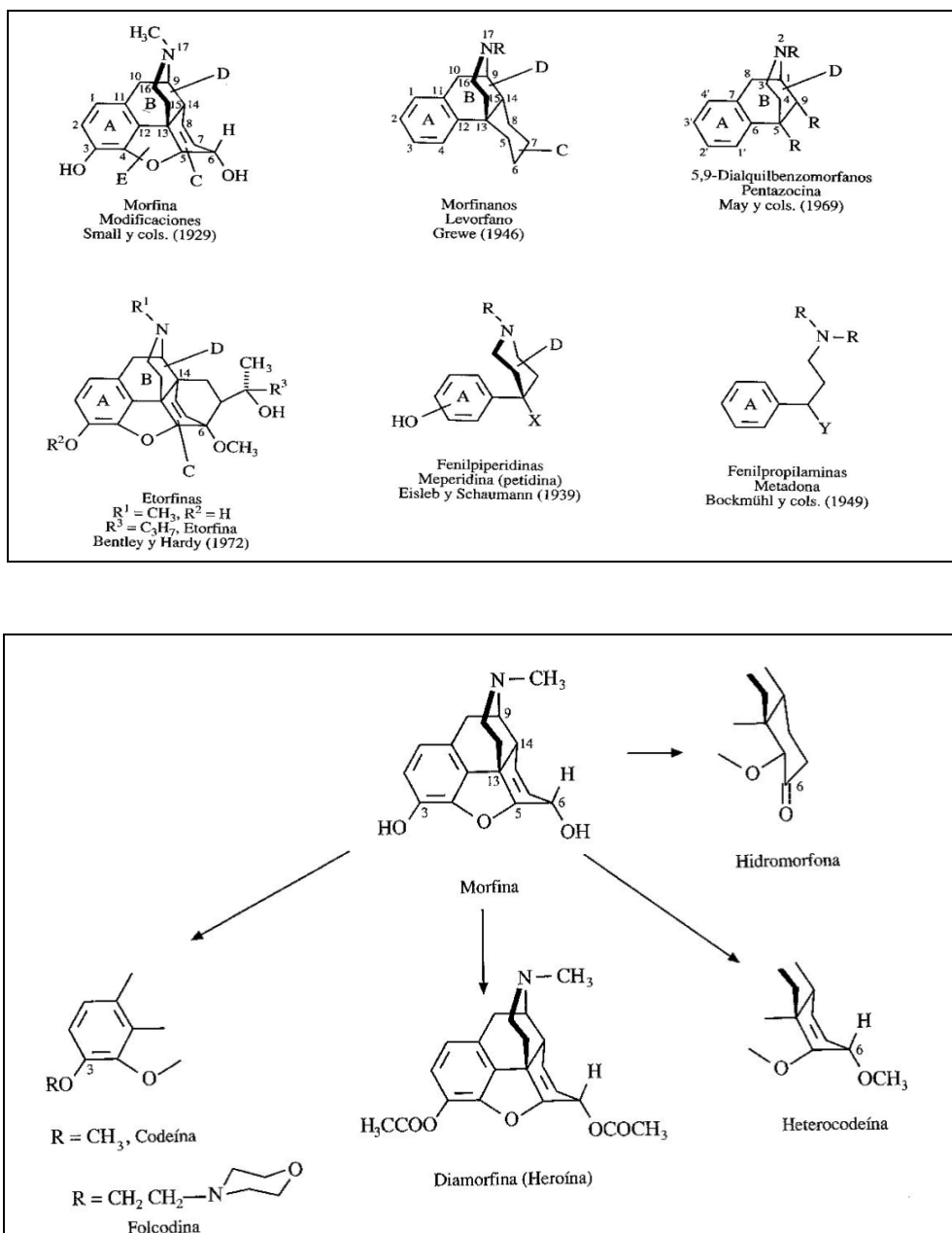


FIGURA 27 DERIVACIONES QUÍMICAS DE LA MORFINA PARA LA OBTENCIÓN DE LOS DISTINTOS OPIOIDES. (141)

A partir de la morfina se han sintetizado seis tipos de estructuras mediante modificaciones disyuntivas: (141)

- La eliminación del anillo E y la ruptura del puente epóxido obtiene los morfinanos, como levorfano, más activo que la morfina y con mayor absorción vía oral. Los enantiómeros del levorfano son el dextroorfano, y el dextrometorfano, el O- metilderivado es un conocido antitusígeno que carece de actividad analgésica.
- La eliminación del anillo C y E da lugar a los 5,9-dialquilbenzomorfanos, entre los que se cuenta la pentazocina,

agonista principalmente de receptores κ menos activa que la morfina, pero también con menos efectos secundarios.

- Las fenilpiperidinas como la petidina presentan una estructura compuesta únicamente por los anillo A y D. Son los derivados de la morfina más antiguos, y a partir de modificaciones de la estructura de la petidina más lipófilas surgen los derivados de fentanilo con potente actividad analgésica (hasta 100 veces más que la morfina) con utilidad terapéutica en la anestesia, así como la síntesis de estructuras más hidrófilas dan lugar a la loperamida, derivado que no atraviesa la BHE y que se utiliza como antidiarreico.
- La metadona surge a partir de el anillo A, constituyendo una 3,3-difenilpropilamina. Se caracteriza por una muy buena disponibilidad por vía oral y menor tolerancia, por lo que está indicada para la deshabituación toxicológica de los opioides.

Existen otras variaciones estructurales:

- La codeína es un éter en el hidróxido fenólico y por ello presenta menor capacidad analgésica y mayor actividad como antitusivo.
- La esterificación del otro grupo hidroxilo situado en posición 6, por el contrario aumenta la actividad analgésica, es el caso de la heroína, un diacetilderivado que presenta mayor liposolubilidad y por ello mayor potencia, aunque también produce rapidísimamente tolerancia física y psíquica, por lo que su uso terapéutico está prohibido en la mayoría de países europeos.
- La adición de un sexto anillo da lugar a las oripavinas, con actividad analgésica hasta 11.000 veces superior a la morfina, como es el caso de la etorfina, fármaco empleado en veterinaria pero no de uso humano. También en este grupo hallamos a la buprenorfina, agonista parcial.
- La inclusión de una cadena polimetilénica da lugar a compuestos como el tramadol, agonista parcial de receptores opioides.

d. Farmacodinamia

El mecanismo de acción de los opioides se desencadena por su interacción con su correspondiente receptor. Como consecuencia de esta unión se produce una activación de proteínas G que genera una disminución de AMPc y de calcio en el interior de la célula y un aumento de la concentración de iones potasio. La consecuencia directa de las variaciones bioquímicas intracelulares es una reducción de la liberación de neurotransmisores y una hiperpolarización de la célula que impide la transmisión nerviosa y por tanto la transmisión del dolor. Otros efectos de la interacción de los opioides con sus receptores incluyen alteraciones en la actividad de enzimas fosfoquinasas, responsables

de la tolerancia (142). Cada fármaco opioide interactúa en mayor o menor medida con otros sistemas de neurotransmisión:

- La morfina provoca la liberación de histamina, al igual que el fentanilo.
- La metadona estimula la liberación de serotonina y bloquea los receptores NMDA.
- La meperidina tiene efecto α_2 adrenérgico, serotoninérgico y antimuscarínico.

Todas estas interacciones con otros sistemas modifican el patrón de respuesta de los opioides y son las responsables de los efectos secundarios de los fármacos, aunque también pueden provocar efectos analgésicos sinérgicos y potenciar la eficacia de ciertos tratamientos. Un ejemplo claro es el antagonismo por receptores NMDA del dextrometorfano, que potencia los efectos analgésicos de otros opioides y reduce la aparición de tolerancia; a pesar de no ser útil en monoterapia como analgésico (143).

Los fármacos opiáceos se pueden clasificar en tres categorías dependiendo de su vida media:

- *Agonista puros*: presentan afinidad preferente sobre receptores μ , hay tres categorías dependiendo de su vida media:

<ul style="list-style-type: none">○ Morfina○ Heroína○ Petidina○ Fentanilo○ Remifentanilo○ Alifentanilo	}	Vida media corta
<ul style="list-style-type: none">○ Oxycodona○ Metadona○ Levorfanol○ Oximorfona	}	Vida media larga
<ul style="list-style-type: none">○ Codeína / Dihidrocodeína○ Tramadol	}	Vida media moderada

Los agonistas puros se utilizan en el tratamiento del dolor moderado e intenso.

- *Agonistas-antagonistas mixtos*: presentan afinidad por más de un receptor opioide, tanto por el μ sobre el que se comportan como agonistas parciales e incluso antagonistas, como por el κ , con el que son agonistas:
 - Nalorfina
 - Pentazocina

- Butorfanol
- Nalbufina
- *Agonistas parciales*: interactúan con el receptor μ con menos fuerza que los agonistas puros, por lo que en presencia de un agonista puro actuarían como antagonistas:
 - Buprenorfina
- *Antagonistas puros*: tienen afinidad por los tres tipos receptores opioides clásicos, especialmente por el μ pero carecen de actividad intrínseca:
 - Naloxona
 - Naltrexona

La acción que más se busca en los fármacos opioides en terapéutica es su efecto analgésico como consecuencia de su interacción con receptores del SNC. Los efectos fisiológicos de los opioides y los tipos de receptores implicados en cada acción se resumen en la siguiente tabla:

ACCIÓN	RECEPTORES	LOCALIZACIÓN
Inhibición del dolor	μ, δ, κ	SNC (asta posterior de la médula y centros supraespinales)
Depresión respiratoria	μ, δ	SNC (centro respiratorio)
Euforia y sedación	μ	SNC
Disforia y psicotomimesis	κ	SNC
Miosis	μ, κ	SNC
Motilidad gastrointestinal	μ	SN entérico y centros espinales
Motilidad vesical	μ	SNA y centros espinales
Bradycardia	$\mu > \delta = \kappa$	Tronco cerebral
Hipotensión	$\delta = \kappa > \mu$	SNA y tronco cerebral
Acciones endocrinas: • Liberación de prolactina • Liberación GH • Liberación ACTH • Inhibición ADH • Inhibición LH	μ $\delta > \mu$ μ, κ κ μ, δ	SNC (hipotálamo/hipófisis)
Tolerancia	$\mu > \delta, \kappa$	
Dependencia física/psíquica	$\mu > \kappa$	SNC (sistemas gratificantes)

TABLA 2 ACCIONES Y RECEPTORES OPIOIDES (142)

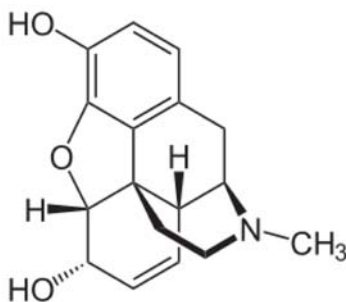
Los efectos secundarios de los opioides derivan de su interacción con receptores tanto en SNC como en otros lugares del organismo, constituyendo respuestas indeseables pero fisiológicas del fármaco:

- Efectos secundarios agudos frecuentes: somnolencia, confusión, inestabilidad, náuseas y vómitos.
- Efectos secundarios agudos ocasionales: prurito (reacción histaminérgica), sequedad de boca (reacción muscarínica), inquietud, alucinaciones, mioclonías.
- Efectos secundarios derivados de tratamientos crónicos: estreñimiento, inmunodepresión, tolerancia, depresión respiratoria.

d.1. Agonistas puros

Son los opioides reconocidos fundamentalmente por receptores μ , aunque también parece ser que interactúan con receptores δ . Son los analgésicos opioides por excelencia. El grado de analgesia que llegan a producir es prácticamente ilimitado, no presentan techo analgésico, a mayor dosis mayor efecto, dependiendo la dosis máxima de los efectos adversos producidos en el paciente. En la analgesia generada por los agonistas puros participan distintas rutas implicadas en la transmisión del dolor; los receptores μ son muy abundantes a todos los niveles del dolor: asta posterior de la médula, centros supraespinales, nivel cortical, nivel de los receptores periféricos y además pueden interactuar con otros mecanismos implicados en la transmisión del dolor. Por esta razón los agonistas puros son los analgésicos más potentes que se conocen en el tratamiento del dolor.

MORFINA



Es el opioide natural más utilizado terapéuticamente y con el que se comparan todos los demás opioides. Es un potente agonista μ , por lo que sus efectos son analgesia, depresión respiratoria, náuseas y vómitos, estreñimiento, aumento de presión de las vías biliares, entre otros. La intensidad de dichos efectos es dosis dependiente. (142)

- Analgesia: es el fármaco más utilizado para el tratamiento del dolor intenso, tanto agudo como crónico, excepto el dolor neuropático y debido a la desaferentización (dolor neurogénico) que suele ser resistente a los opioides. Los receptores μ sobre los que actúa para ejercer su acción analgésica están localizados a nivel del SNC, tanto a nivel de las vías aferentes como de las eferentes. Sobre las vías aferentes disminuye dolor transmitido por la vía espinotalámica y deprime la sustancia gris periacueductal y periventricular, núcleos

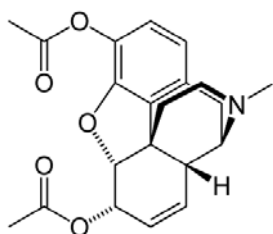
intralaminares del tálamo así como estructuras que forman parte de las vías espinoreticular y espinomesencefálica. Sobre las vías eferentes provoca la activación a nivel bulbar y mesencefálico del sistema neuronal inhibitor de la transmisión nociceptiva e inhibe el sistema excitador contrario. La morfina también ejerce efecto analgésico por su acción a nivel límbico, con implicaciones en la dimensión subjetiva y emocional del dolor; disminuye la sensación angustiosa e incluso la sustituye por una sensación agradable. Por tanto, el efecto analgésico de la morfina es muy completo abarcando las distintas dimensiones del dolor, lo que lo convierte en un fármaco tan interesante.

- Depresión respiratoria: constituye el efecto adverso más grave de la morfina y, en general, de los opioides. La morfina disminuye la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 y a la hipoxia en el bulbo y disminuye el ritmo respiratorio en la protuberancia, pudiendo ocasionar insuficiencia respiratoria grave. El grado de depresión es dosis dependiente pero también influye la vía de administración, de modo que es mayor por vía parenteral y menor por vía oral o epidural.
- Náuseas y vómitos: se deben a la acción directa sobre receptores del área postrema en el suelo del IV ventrículo, es el efecto secundario más característico de los opioides junto con el estreñimiento. Es un efecto tolerante, hay habituación y desaparece con la administración continuada de morfina (144) (145).
- Estreñimiento y otros efectos gastrointestinales: produce depresión de la motilidad gastrointestinal, aumento de la presión de las vías biliares, por efecto central (supraespinal) y periférico (plexos mientéricos) (146). También produce retención urinaria por acción central.
- Otros efectos de la morfina considerados como adversos incluyen alteraciones cardiovasculares: bradicardia, hipotensión, vasodilatación, alteración de la secreción hormonal, miosis, confusión, somnolencia e inestabilidad, sequedad de boca, alucinaciones, e hipertensión endocraneal.
- Uno de los principales problemas de la morfina así como de la mayoría de opiáceos es el desarrollo de tolerancia, principalmente farmacodinámica, que además suele ser cruzada entre los distintos fármacos de la familia. La rapidez con la que se desarrolla la tolerancia varía en función de los efectos, más rápida en los efectos depresores y más lenta en miosis y efectos gastrointestinales.

La estructura química hidrófila le permite poderse administrar por distintas vías y suficiente biodisponibilidad para tener actividad por vía oral. El inconveniente farmacocinético es su corta vida media, de 4 horas, lo que obliga a la administración de varias pautas analgésicas cada día. Si administramos morfina por vía oral en forma de gotas (Oramorph®) o bien comprimidos de liberación convencional (Sevredol®) el efecto máximo y la mayor concentración

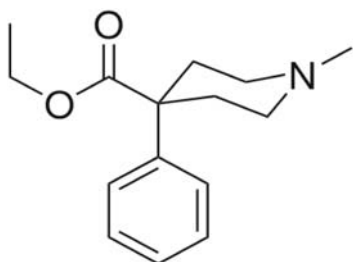
en plasma se alcanza a la media hora y a una hora de la administración respectivamente. Para aumentar estos rangos hoy en día existen distintas presentaciones galénicas que constituyen fórmulas de acción retardada (MST[®], Skenan[®]) y que permiten la administración cada 12 horas, alcanzando la concentración máxima a las dos o tres horas (147). Por vía rectal la biodisponibilidad es del 30%, aunque esta vía no tiene especialidades farmacéuticas comercializadas. Las vías parenterales son mucho más rápidas: por vía intravenosa alcanza concentraciones plasmáticas máximas inmediatamente, aunque su efecto dura muy poco tiempo (por ello se suele administrar mediante infusión continua junto con bolos). La vía epidural o intratecal son peligrosas ya que, al ser un compuesto hidrófilo, se mantiene durante mucho tiempo en el espacio raquídeo y alcanza concentraciones muy superiores en líquido cefalorraquídeo frente a las del plasma. Se ha llegado a administrar vía intraarticular en artroscopias de rodilla con efecto moderado (148). La eliminación de la morfina es en un 90% por metabolismo hepático (de hecho la biodisponibilidad por vía oral es sólo de un 15-64% debido al intenso efecto de primer paso hepático que se produce). Se metaboliza por oxigenasas que requieren el citocromo P450. El principal metabolito es el glucurónido-3-morfina, inactivo, seguido del glucurónido-6-morfina que sí presenta actividad analgésica (mayor que la morfina incluso). Este último se elimina por vía renal en función del aclaramiento de creatinina, por lo que en caso de insuficiencia renal puede producir toxicidad. En pacientes ancianos por este motivo se debe reducir la dosificación (149).

HEROÍNA



Derivado diacetilado de la morfina altamente lipófilo, por que alcanza altas concentraciones al otro lado de la BHE, lo que le dota de alta potencia analgésica. No presenta utilidad terapéutica por su alta dependencia.

PETIDINA = MEPERIDINA



Opioide sintético con estructura de 4 fenilpiperidina muy utilizado para tratamiento del dolor agudo (Dolantina[®]). Se caracteriza por ser más lipófila que la morfina, con lo que su comienzo de acción se inicia antes y termina antes. Su actividad analgésica es menos potente que la morfina pero presenta actividad anticolinérgica, disminuyendo la miosis y la hipotensión y aumentando las probabilidades de

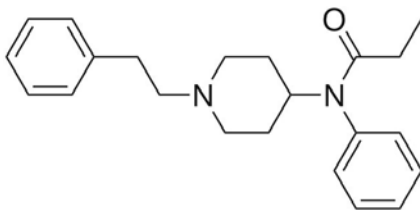
desarrollar taquicardia. En España se comercializa como preparados para administración parenteral, intravenosa o subcutánea.

Sus efectos adversos son los mismos que los de la morfina aunque además produce alteraciones neurológicas (excitación, desasosiego, agitación, temblores, convulsiones) y cardíacas, con riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Interacciona con los IMAOS (inhibidores de la Monoaminoxidasa) aumentando el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Es aconsejable evitar su administración en caso de insuficiencia renal o hepática ya que se produce la acumulación de su metabolito tóxico, la norpetidina, responsable de los efectos neurológicos adversos. En general no se recomienda el empleo de petidina para el tratamiento del dolor postquirúrgico, aunque en caso de ser necesario se debe restringir al periodo de reanimación en dosis <600 mg/24 horas.

FENTANILO Y DERIVADOS

FENTANILO



Opioide sintético muy potente, 50 a 150 veces más que la morfina. En terapéutica se utiliza tanto como analgésico como en técnicas anestésicas de cirugía vascular y en cuidados intensivos. Es el fármaco indicado en el tratamiento analgésico de quemados, ya que estos pacientes tienen más posibilidades de desarrollar insuficiencia renal, en cuyo caso resulta más seguro que la morfina. Es una molécula altamente lipófila, por lo que su comienzo de acción es más rápido y su vida media más corta, al igual que le ocurría a la petidina.

Una de las grandes ventajas que presenta el fentanilo es las numerosas nuevas vías de administración de las que dispone:

- Vía espinal: preparación de mezclas analgésicas en combinación con anestésicos locales, principalmente bupivacaína, en suero fisiológico para administración epidural. Al ser altamente lipófilo penetra rápidamente en la médula alcanzando concentraciones muy altas, aunque también sale con gran rapidez, lo que disminuye la posibilidad de efectos adversos y el riesgo de depresión respiratoria. Por esta razón es mucho más frecuente la utilización de fentanilo vía epidural que de morfina (150).

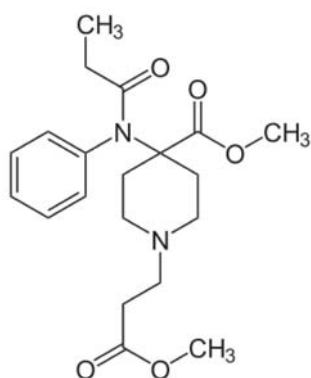
En administraciones epidurales repetidas su vida media aumenta ya que se crean reservorios en grasa y músculo.

Mezcla	Dosis de carga	Perfusión	Bolos
Fentanilo 12,5 µg/mL Bupivacaína 0,0625%	6 mL	4 mL	1 mL/30 minutos
Fentanilo 12,5 µg/mL Bupivacaína 0,1%	6 mL	4 mL	1 mL/30 minutos
Fentanilo 2 µg/mL Bupivacaína 0,1%	6 mL	4 mL	1 mL/30 minutos

TABLA 3 FENTANILO POR VÍA ESPINAL ASOCIADO A ANESTÉSICO LOCAL

- Vía transdérmica: los parches transdérmicos son posibles por la alta liposolubilidad de la molécula (Durogesic[®], Matrifen[®]), proporcionan una biodisponibilidad del 90%. Los parches permiten la liberación controlada y constante de fentanilo durante 48-60 horas, por lo que resulta muy útil para el tratamiento de dolores crónicos, ya que se pueden cambiar cada dos o tres días. Para ajustar la dosis del parche se deben de tener en cuenta el efecto terapéutico (si el dolor cede) en función de la tolerancia de cada paciente.
- Vía transmucosa: comprimidos bucales para chupar con un aplicador integrado (chupa-chups) de citrato de fentanilo (Actiq[®]) o sin aplicador (Abstral[®], Effentora[®]). Se produce una liberación del fármaco bastante rápida que alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 20 minutos aproximadamente, generalmente se utiliza como medicación de rescate alternando con la pauta de alguna otra formulación que contenga opioide en el tratamiento de pacientes con dolor “irruptivo”, con exacerbaciones del dolor a pesar de un control razonable del dolor de base. La administración de estas formulaciones requiere una titulación inicial de la dosis: se empieza por la administración de comprimidos de 200 µg para el tratamiento de un episodio de dolor irruptivo. Si al cabo de 15 minutos el dolor persiste se administra otro comprimido de la misma dosis, pero no se deben administrar más de dos comprimidos para tratar el mismo episodio. En estos casos habría que aumentar la dosis y subir al escalón de los comprimidos de 400 µg, y así sucesivamente (existen presentaciones comercializadas de 1600 µg). Una vez titulada la dosis la pauta de mantenimiento será de cuatro comprimidos al día como máximo. En caso de que se hayan alcanzado las dosis máximas y no sea suficiente con cuatro comprimidos al día habría que plantearse la posibilidad de que el tratamiento opioide básico fuera insuficiente.

REMIFENTANILO



Presenta una estructura similar al fentanilo aunque contiene un grupo metilpropanoico muy sensible a la degradación enzimática por parte de esterasas titulares y sanguíneas inespecíficas. Esto provoca que la molécula tenga una vida media muy corta, de 3 a 10 minutos, menor que la de los otros fármacos de esta familia, incluido el fentanilo y alfentanilo. El remifentanilo (Ultiva®) está indicado únicamente como analgésico durante la inducción o mantenimiento de la anestesia en intervenciones quirúrgicas o como analgésico en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos intubados y con ventilación asistida (151). Tiene una actividad analgésica muy potente, 20 veces superior al alfentanilo y similar a la del fentanilo. Generalmente se administra como perfusión continua para lo cual se preparan unas mezclas de remifentanilo en fisiológico 0,9%, fisiológico hipotónico 0,45%, glucosa 5% ó glucosalino. La dilución del remifentanilo debe alcanzar una concentración de 20 a 250 µg/mL para su administración intravenosa, no recomendándose ninguna otra vía de administración. Una de sus mayores ventajas frente al resto de opioides es su baja incidencia de efectos adversos debidos a la acumulación del fármaco (152).

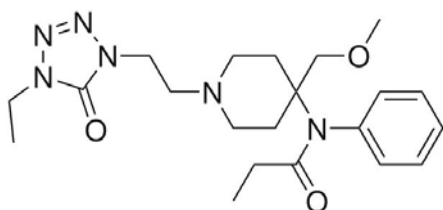
Velocidad de liberación del fármaco (µg /Kg/min)	Velocidad de la perfusión (mL/Kg/h) para soluciones con concentraciones de:			
	20 µg/mL 1 mg/50 mL	25 µg/mL 1 mg/40 mL	50 µg/mL 1 mg/20 mL	250 µg/mL 1 mg/10 mL
0,0125	0,038	0,03	0,015	No recom.
0,025	0,075	0,06	0,03	No recom.
0,05	0,15	0,12	0,06	0,012
0,075	0,23	0,18	0,09	0,018
0,1	0,3	0,24	0,12	0,024
0,15	0,45	0,36	0,18	0,036
0,2	0,6	0,48	0,24	0,048
0,25	0,75	0,75	0,3	0,06
0,5	1,5	1,2	0,6	0,12
0,75	2,25	1,8	0,9	0,18
1,0	3,0	2,4	1,2	0,24
1,25	3,75	3,0	1,5	0,3
1,5	4,5	3,6	1,8	0,36
1,75	5,25	4,2	2,1	0,42
2,0	6,0	4,8	2,4	0,48

TABLA 4 PERFUSIÓN CON REMIFENTANILO

- Farmacocinética: Con respecto a la distribución se une en un 70% aproximadamente a proteínas plasmáticas, de modo que su volumen de distribución es relativamente bajo, debido a la baja liposolubilidad de la molécula. Sus valores de concentración en sangre son

proporcionales a la dosis administrada. Por cada aumento en la velocidad de perfusión de $0,1\mu\text{g/Kg/min}$, la concentración en sangre de remifentanilo aumenta $2,5\text{ng/mL}$. Su metabolismo corre a cargo de esterasas que producen un metabolito con cierta actividad, tan baja que no tiene relevancia clínica. El aclaramiento del remifentanilo disminuye durante las intervenciones de bypass cardiopulmonar hipotérmico ya que al disminuir la temperatura corporal disminuye la eliminación del fármaco por inactivación enzimática de las esterasas. Es interesante el hecho de que las dosis pediátricas deben de ser superiores a las de adultos ya que aumenta el aclaramiento del fármaco y disminuye su volumen de distribución (153). Por su acción agonista sobre los receptores μ se le ha relacionado con fenómenos de sensibilización e hiperalgesia (33).

ALFENTANILO



Al igual que el remifentanilo es un fármaco analgésico sintético de origen opioide desarrollado por el descubridor del fentanilo, Janssen, en 1976 (128). Sus características son de hecho muy similares a él, tiene una vida media muy corta y una duración de acción

también breve: el inicio de la acción de alfentanilo es cuatro veces menor que una dosis equipotente de fentanilo y su duración de acción tres veces más corta. Por estas razones está indicado tanto como analgésico opioide como anestésico durante la cirugía (Limifen[®], Fanaxal[®]), principalmente en intervenciones de corta duración u operaciones ambulatorias, en las que se suele administrar como inyecciones en bolo a dosis de $7\text{-}15\mu\text{g/Kg}$. Para su uso en intervenciones más largas se puede aumentar la dosis hasta $80\text{-}150\mu\text{g/Kg}$ y administrar en perfusión, si duran más de una hora.

Duración de la intervención (min.)	Dosis IV de LIMIFEN en bolo	
	microgramos/Kg.	mL/70 Kg
10-30	20-40	3-6
30-60	40-80	6-12
>60	80-150	12-20

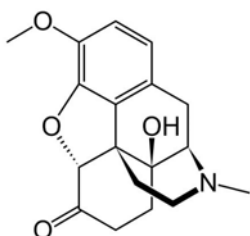
TABLA 5 DOSIFICACIÓN DEL LIMIFEN

Cuando se utilizan dosis muy altas se debe utilizar un relajante muscular de forma concomitante para evitar la rigidez muscular. En comparación con sus compañeros de familia, el alfentanilo produce menos complicaciones cardiovasculares, pero provoca mayor depresión respiratoria.

- Farmacocinética: Su estructura química poco ionizada permite su distribución rápida y limitada en tejidos, con una unión a proteínas plasmáticas del 92%. En un porcentaje altísimo su eliminación depende del metabolismo hepático, generando metabolitos inactivos

que se excretan por orina. Sólo un 1% del fármaco se elimina inalterado por orina. Cuando la administración no es continua, el paciente despierta rápidamente sin los efectos típicos posteriores a la administración de opiáceos.

OXICODONA



La oxycodona es un producto sintético obtenido a partir de la tebaína. Presenta mayor eficacia que la codeína aunque menor que la morfina. Se encuentra indicada para el tratamiento de dolores oncológicos de intensidad moderada principalmente, de hecho en el caso del dolor posquirúrgico no ha presentado ventajas de seguridad ni de eficacia frente a la morfina oral (154). Tiene otras aplicaciones terapéuticas como la neuralgia postherpética o el síndrome de Tourette, en cuyo caso la prescripción ha de ser tramitada como medicamento de situaciones especiales (antiguamente uso compasivo). Se ha demostrado que su combinación con morfina es sinérgica, con un perfil analgésico más potente y menor incidencia de emesis. Se trata de un agonista opioide puro con afinidad por los receptores κ , μ y δ del cerebro y de la médula espinal. Actualmente en España únicamente existen dos especialidades farmacéuticas aprobadas para su comercialización (Oxycontin[®], Oxynorm[®]), una es de liberación retardada, cuya pauta posológica es de dos veces al día; mientras que las formas de liberación comunes se administran hasta cuatro veces al día. Al igual que la morfina, la oxycodona presenta una vida media corta (3-5 horas aproximadamente), desventaja que se suple actualmente con las fórmulas galénicas de liberación modificada en los tratamientos crónicos estabilizados. En pacientes “naïve” (pacientes que no han recibido nunca un determinado tipo de tratamiento) para tratamientos con opioides la dosificación se suele iniciar con pautas bajas de 10 mg cada doce horas para evitar los efectos adversos característicos de los opioides, especialmente los vómitos, aumentando posteriormente esta dosis en incrementos del 25-50% según el efecto farmacológico. La dosis máxima es de 160 mg/día.

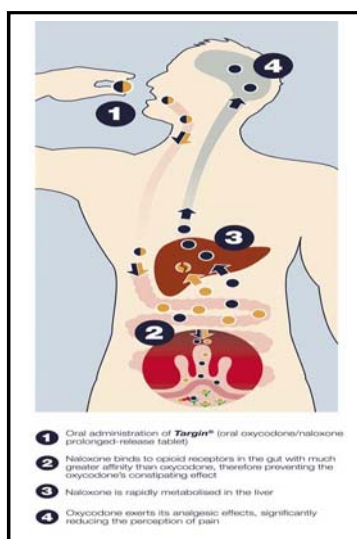
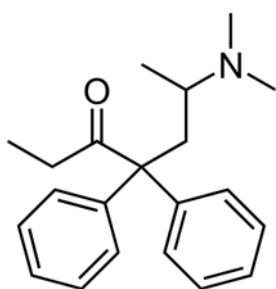


FIGURA 28 INFORMACIÓN DEL TARGIN, LABORATORIO MUNDIPHARMA

Las reacciones adversas del fármaco son las típicas de los agonistas opioides y tienden a disminuir con el tiempo, excepto el estreñimiento. Actualmente se está realizando un ensayo clínico pivotal para la comercialización de una nueva especialidad farmacéutica, el Targin®, que combina bajo la misma forma galénica al analgésico oxicodona y el antagonista opioide naloxona, cuya misión es disminuir en la medida de lo posible el estreñimiento generado por el opioide. También presenta una buena absorción oral pero sufre un elevadísimo efecto de primer paso hepático (metabolismo presistémico), lo que disminuye su biodisponibilidad a menos de un 3%. Esto ocasiona que su administración por vía oral no permita alcanzar concentraciones plasmáticas altas con lo que puede disminuir en cierto grado el estreñimiento sin llegar a afectar a la analgesia central. La propuesta por tanto pretende mantener el efecto analgésico potente de un opioide pero causando menor disfunción intestinal, objetivo que realmente se llega a demostrar en varios de los ensayos realizados. (155) (156) (157) (158). El mayor problema o desventaja del uso de naloxona es que aún por vía oral puede causar síndrome de abstinencia en un paciente al que se administre de forma crónica un agonista puro. En principio, las dosis de naloxona que se integraría en estos comprimidos es de 0.8-1.2 mg administrados cada 12-24 h, incrementable en función de la respuesta de cada paciente.

- **Farmacocinética:** La oxicodona se caracteriza por su elevada biodisponibilidad por vía oral (85%). Su eliminación se lleva a cabo por metabolización por el citocromo P450 (CYP2D6 y CYP3A4), generándose como consecuencia dos metabolitos: la oximorfina (con cierta actividad analgésica aunque no se considera que intervenga en el efecto terapéutico del fármaco por las bajas concentraciones plasmáticas en las que se encuentra) y la noroxicodona inactiva. Debido precisamente a esta metabolización se pueden producir interacciones con otros fármacos que se biotransforman por la misma ruta enzimática, de modo que fármacos inhibidores clásicos como algunos antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSR: paroxetina, fluoxetina), eritromicina, cimetidina o ketoconazol aumentan su concentración en plasma y su vida media, por el contrario que la rifampicina o ciclosporina cuyo aclaramiento disminuye en tratamientos politerápicos con oxicodona (159).

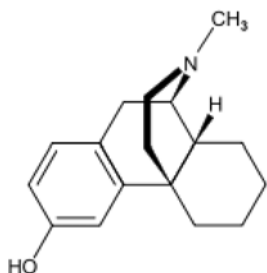
METADONA



Opioide sintético con estructura de 3,3-difenilpropilamina, con mayor potencia analgésica que la morfina. Además de ser agonista puro de receptores μ tiene actividad anti NMDA e inhibidora de serotonina y noradrenalina. Presenta buena biodisponibilidad por vía oral, del 85%, y tiene una vida media muy larga, sobre todo si se administra en régimen de dosis múltiple continuada ya que se acumula como reservorio desde donde se redistribuye a plasma.

Hay estudios sobre la administración de metadona por vía intravenosa/ epidural en el tratamiento del dolor postoperatorio, aunque en ninguno de ellos se constata beneficio frente a morfina o fentanilo, a pesar de su larga vida media. (160) (161) (162)

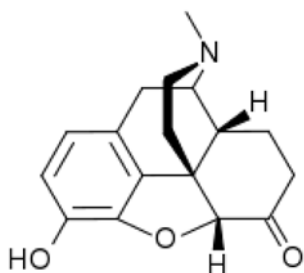
LEVORFANOL



El levorfanol es el único opioide de la familia de los morfinanos disponible para su utilización en terapéutica, aunque en España no se encuentra comercializado. Tiene mayor potencia analgésica que la morfina así como otros mecanismos, aparte de la interacción con receptores opioides, como son el antagonismo NMDA y la inhibición de la transmisión de norepinefrina y serotonina (163).

Se puede administrar vía parenteral (iv, sc) u oral. Se han realizado varios ensayos sobre su utilización para el tratamiento del dolor refractario a otros opioides (164).

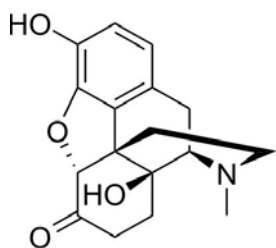
HIDROMORFONA



La hidromorfona es un medicamento que lleva muchos años ya comercializado en EEUU, pero que aquí en España ha salido al mercado recientemente (Jurnista®).

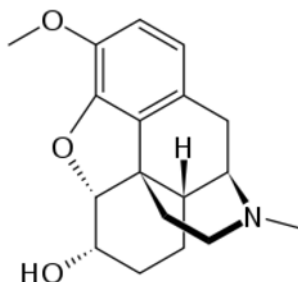
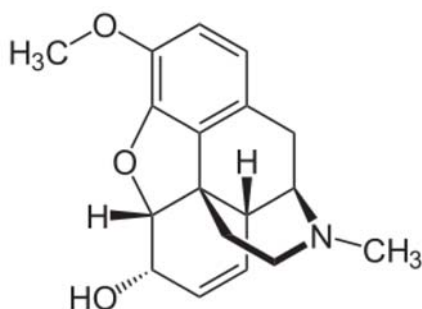
El nuevo fármaco se caracteriza por presentar un sistema de push-pull que permite la liberación sostenida del fármaco al presentar el comprimido dos compartimentos, uno que se hincha en presencia de agua por presión osmótica y otro en el que se encuentra el fármaco que se va liberando de forma continua y con cinética de orden 0. La ventaja que ofrece, por tanto, es su administración en dosis única diaria frente a la morfina cuyos comprimidos de liberación retardada como mínimo tienen una posología de cada 12 horas.

Si analizamos su efecto analgésico y dejamos a parte sus beneficios farmacocinéticos (junto lógicamente con sus desventajas de precio, al ser mucho más caro que la morfina) tenemos una reciente revisión de la Cochrane en la que se incluyen 43 estudios, 32 sobre el tratamiento con hidromorfona en el dolor agudo y el resto en dolor crónico, abarcando finalmente a 2725 sujetos. No se consiguió realizar un metanálisis con estos ensayos ya que no tenían un grado de evidencia elevado y no resultaban de muy buena calidad, además todos tenían distintos diseños y los datos eran muy heterogéneos. Según los resultados de esta revisión, la hidromorfona es un opioide analgésico potente pero que no presenta mayor eficacia o menores efectos adversos que otros opioides μ agonistas como la morfina (165).

OXIMORFONA

La oximorfona es un agonista específico de receptores μ y en principio parece no interactuar con receptores κ (166). Está indicada para el tratamiento del dolor agudo y crónico de moderado a severo. Presenta la desventaja de que se metaboliza a nivel hepático, con lo que no debe utilizarse en pacientes con enfermedades que afecten al hígado. Sin embargo, a pesar de su extensa metabolización, no se han observado interacciones significativas con otros fármacos por afectación del citocromo P450 CYP3A4, CYP2C9 ó CYP2D6. Los metabolitos se eliminan por vía renal con lo que en pacientes con insuficiencia renal se aumenta su vida media.

Este fármaco es un viejo conocido al recibir su autorización por la FDA en 1959, aunque no es hasta hace relativamente poco cuando comienza a utilizarse en terapéutica y a comercializarse con una forma de liberación prolongada oral (167). En España todavía no está autorizada por la AGEMED.

CODEÍNA / DIHIDROCODEÍNA

Son los derivados metílico y dihidrogenado de la morfina. Esta variación en la estructura química resta parte de la potencia analgésica a la molécula al disminuir su afinidad

por receptores μ , pero por el contrario aumenta su actividad antitusígena. A pesar de tener menor potencia analgésica constituyen fármacos muy comunes para el tratamiento de dolores moderados asociados generalmente a otros AINEs o antipiréticos. También es frecuente encontrarlos formando parte de fórmulas antigripales junto con antihistamínicos y vasoconstrictores de mucosa nasal. Entre sus ventajas más conocidas generan menor depresión del SNC y menor farmacodependencia; y entre sus desventajas más habituales en tratamientos terapéuticos de larga duración prevalece su tendencia a ocasionar estreñimiento. Otros efectos secundarios serían los comunes a todos los opioides como son las náuseas y vómitos.

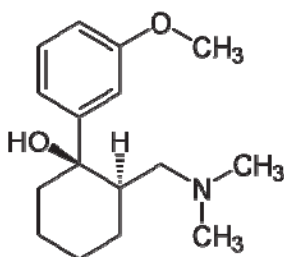
Debido al amplio uso terapéutico de estos principios activos podemos encontrarlos en muy variadas formas galénicas comercializadas en España, jarabes que contienen codeína en concentraciones de 10mg/5mL (Bisoltus[®], Toseína[®], Fludán[®], Histaverín[®], Notusín[®]) o dihidrocodeína a 12 mg/5mL (Paracodina[®]), comprimidos (Codeisán[®]), gotas de dihirocodeína (Tosidrín[®]), supositorios, sobres, granulados y efervescentes, estos últimos más comunes en los preparados antigripales.

Las dosis habituales como analgésicos oscilan entre 30mg cada 4 ó 6 horas, con una dosis máxima de 180mg/día. Su actividad antitusígena se alcanza a dosis inferiores de 10mg/4-6 horas. Existen formas de liberación retardada que se administran cada 12 horas, en el caso de la dihidrocodeína se emplean dosis de 60-120mg/12horas (Contugesic[®]) y para la codeína las formulaciones son de 50-100mg/12horas (Perduretas Codeína[®])

Ni la codeína ni la dihidrocodeína han sido bien estudiadas desde el punto de vista de su potencial efecto teratogénico y malformaciones congénitas asociadas, tanto cardíacas como del tubo neural, en mujeres expuestas durante el primer trimestre del embarazo; no obstante como los trabajos son escasos no se recomienda su empleo durante el embarazo si existen alternativas con otros tratamientos para el dolor (168) (169). Se ha sospechado que podría conllevar un cierto riesgo para el neuroblastoma en la infancia, pero no se ha demostrado convincentemente (170).

- **Farmacocinética:** Tienen facilidad para la absorción por vía oral aunque su biodisponibilidad no es excesivamente buena, de un 50% para la codeína y de un 20% para la dihidrocodeína. La codeína se elimina en el hígado tras una serie de procesos metabólicos a cargo del grupo enzimático CYP2D6 del citocromo P450. De este modo el 90% de la codeína sufre N y O desmetilación; su N desmetilación genera a la morfina como metabolito de la codeína, de ahí la actividad analgésica de esta última. Este proceso de N y O desmetilación está sometido a polimorfismo genético, de modo que existen individuos que tienen un grupo CYP2D6 con mayor actividad que otros. Los pacientes en tratamiento con codeína con menor actividad del CYP2D6 tardan más en metabolizar la codeína y no la metabolizan por completo con lo que responden menos a su actividad analgésica y son resistentes a este tratamiento. El 10% restante de codeína se vuelve más hidrófilo para permitir su excreción renal mediante reacciones de conjugación, también desarrolladas en el hígado. La vida media de codeína y dihirocodeína oscila en torno a las 3-4 horas. En caso de insuficiencia renal habrá que ajustar las dosis, de modo que si el aclaramiento de creatinina = 10-15 mL/min. se administra el 75% de la dosis normal, y en caso de que sea <10mL/min se administrará el 50% de la dosis. En caso de insuficiencia hepática están totalmente contraindicadas por el riesgo de encefalopatía hepática.

TRAMADOL



Es un opioide débil muy prescrito para el tratamiento del dolor moderado. La eficacia analgésica es intermedia entre la codeína y la morfina. Además de actuar como opioide sobre receptores μ tiene otros mecanismos de acción diferentes ya que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina en las terminaciones nerviosas controladas por las vías descendentes. Por

este motivo, es característico del tramadol que su efecto analgésico no es totalmente inhibido con la administración de un antagonista opiáceo como la naloxona ya que se mantiene la analgesia producida por la acumulación de dichos neurotransmisores.

Los efectos secundarios son menores a los de los opioides clásicos, tiene menos riesgo de depresión respiratoria, produce menos estreñimiento y los más comunes suelen ser las náuseas y vómitos y el mareo. Esta menor incidencia de reacciones adversas se debe a las acciones contrarias de sus metabolitos enantiómeros.

Actualmente se están realizando distintos estudios para evaluar si el tramadol podría sustituir a la codeína como fármaco de elección en el segundo escalón analgésico de la escala de la OMS para el manejo del dolor oncológico; algún estudio confirma al tramadol como fármaco equivalente de la codeína presentando ambos la misma eficacia, la misma incidencia de efectos adversos y la misma preferencia por parte de los pacientes (171). Existen numerosas especialidades galénicas comercializadas con tramadol (Dolpar®, Adolonta®, Tioner®) y numerosas formas galénicas del mismo: comprimidos, comprimidos de liberación modificada que se administran cada doce horas, gotas orales, ampollas intravenosas y supositorios. Es muy frecuente su presencia en especialidades en combinación con paracetamol, ya que actúan sinérgicamente (Pazital®, Zaldiar®, Gelotradol®) (172) (173). Esta sinergia genera mayor potencia analgésica y mejor control del dolor en comparación con paracetamol/ metamizol, aunque también se asocia a más efectos adversos. La combinación tramadol/ paracetamol está indicada para el tratamiento de todo tipo de dolores de moderados a intensos postquirúrgicos (112) (174) donde muestra al menos la misma eficacia-dosis dependiente que combinaciones de paracetamol con opioides más potentes como la oxicodona (175) (172). Un estudio compara tramadol, paracetamol y metamizol y ninguno de los principios activos por sí mismos proveen de analgesia suficiente a los pacientes postquirúrgicos, el tramadol tiene la mayor potencia analgésica de los tres pero a su vez la mayor incidencia de efectos adversos (176).

La asociación de tramadol con morfina en la analgesia postoperatoria es infraaditiva y no se suele recomendar (177) (178) pero no se debe de generalizar (179).

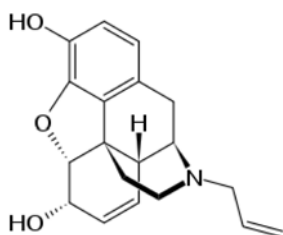
- **Farmacocinética:** El tramadol tiene alta biodisponibilidad (70-90%), por lo que se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. Esta biodisponibilidad aumenta cuando el fármaco ha alcanzado el estado de equilibrio tras el paso de 5 vidas medias, llegando a ser del 90% gracias a la saturación de los complejos enzimáticos responsables del efecto de primer paso. Los niveles plasmáticos de tramadol estimados tras una dosis oral de 100 mg se encuentran alrededor de 300 ng/mL y se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración, de modo que el rango terapéutico podría estimarse entre 100 – 300 ng/mL. La farmacocinética del tramadol se explica mediante un modelo bicompartimental, en el que diferenciamos una vida media de

distribución de aproximadamente 0,8 horas y una vida media de eliminación que ronda las 6 horas. Es un fármaco que presenta gran afinidad por los tejidos, uniéndose en mayor porcentaje a las proteínas titulares que a las plasmáticas (a éstas últimas en un 20%), siendo esta unión aparentemente independiente de la concentración. Además gracias a su carácter lipofílico es capaz de atravesar la BHE y placentaria. Su eliminación se lleva a cabo por excreción renal: tanto de tramadol inalterado como de sus metabolitos producidos en el hígado por acción del citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2D6). Las reacciones metabólicas más comunes incluyen la O-desmetilación y N-desmetilación, así como la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente se origina un metabolito con actividad analgésica, el O-desmetiltramadol, cuatro o cinco veces más potente que el propio tramadol. En caso de disfunción renal y hepática aumentan los niveles plasmáticos del fármaco y sus metabolitos y aumenta la vida media.

d.2. Agonistas / Antagonistas mixtos

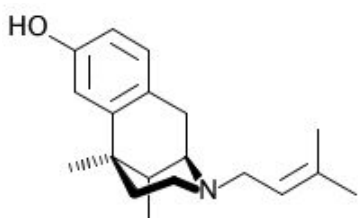
Son agonistas de varios receptores opioides, activando de modo preferente los receptores κ aunque también actúan sobre receptores μ . El problema es que sobre los receptores μ actúan como agonistas débiles de modo que en presencia de un agonista puro pueden ejercer incluso una acción antagonista. Teniendo en cuenta que la actividad analgésica de los opioides depende principalmente del efecto sobre receptores μ el techo analgésico y la eficacia como tal de los agonistas-antagonistas mixtos es menor que la de los agonistas puros. Otra desventaja es la aparición de efectos adversos psicomiméticos a dosis altas así como un efecto disforizante, contrario al euforizante característico de los agonistas puros. Las únicas posibles ventajas de estos fármacos son la menor depresión respiratoria, el menor estreñimiento y el menor riesgo de drogodependencia que presentan.

NALORFINA



La nalorfin se puede utilizar por su efecto antagonista de receptores μ para revertir la intoxicación por opioides y la depresión respiratoria que éstos inducen.

PENTAZOCINA

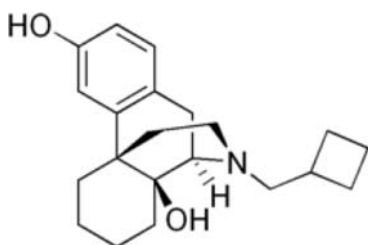


Está indicada en el tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada. Puede producir alucinaciones, despersonalización, paranoia y terror. Está contraindicado su uso concomitante con agonistas puros ya que podría desencadenar un

síndrome de abstinencia al actuar como antagonista y suprimir el efecto analgésico. Su posología habitual es de 50-100 mg/4h, siendo la dosis máxima 600 mg/día. Es un opioide con techo analgésico, a diferencia de los demás. Existen estudios sobre su posible uso terapéutico en pacientes que desarrollan tolerancia a la morfina, ya que se ha visto que en animales de experimentación su coadministración con morfina a dosis infraterapéuticas disminuye el índice de tolerabilidad al actuar como antagonista. (180)

No se debe administrar en infarto agudo de miocardio por aumento de la presión pulmonar y aórtica. En pacientes con historia de abuso de opioides la pentazocina administrada a dosis elevadas puede ocasionar efectos secundarios poco frecuentes como la miofibrosis cálcica en los músculos adyacentes al punto de inyección. (181)

BUTORFANOL

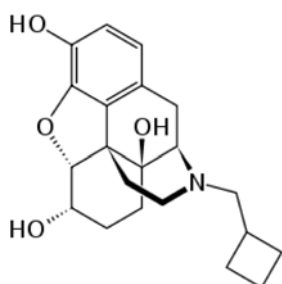


Es un derivado benzomorfan sintético. Presenta una potencia 3,5 a 7 veces la de la morfina. Produce un incremento suave de la presión arterial sistólica y del trabajo cardíaco, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica. Está indicado para el tratamiento del dolor moderado-severo así como en analgesia pre y postoperatoria durante el parto en aquellos países en los que se encuentra comercializado. La pauta habitual analgésica utilizada durante el parto es de 1-2 mg iv o im cada 4 horas; la dosis postoperatoria es de 0.5-2 mg cada 3-4 horas en perfusión. La Agencia Española del Medicamento no ha aprobado su uso y por tanto no está comercializado en nuestro país.

- Farmacocinética: Presenta una vida media de aproximadamente 3 horas. Se caracteriza porque tiene alta biodisponibilidad por vía intranasal, prácticamente igual a la de la vía intramuscular, por lo que puede ser una buena alternativa. En estudios en Japón se ha confirmado su utilidad para reducir el dolor en pacientes sometidos a uvulopalatofaringoplastia por apnea del sueño. (182)

Se metaboliza por vía hepática aunque el mayor porcentaje de fármaco se elimina por vía renal.

NALBUFINA



Opioide semisintético con la misma potencia que la morfina pero mayor vida media, de 5 horas aproximadamente. Al igual que los anteriores, se trata de un agonista/ antagonista mixto, con efectos antagonistas de aproximadamente un cuarto de la nalorfina y de diez veces de la pentazocina. Su efecto analgésico se produce por interacción con receptores opioides (mecanismos centrales) pero a su vez presenta

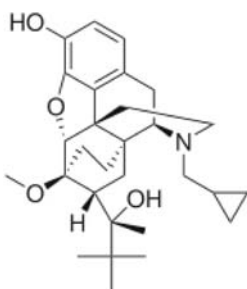
mecanismos de antinocicepción periférica por activación de canales de potasio ATP dependientes (183).

No se encuentra comercializado en España, aunque sí en otros países en los que se utiliza como analgésico para dolor agudo moderado - severo. La dosis habitual recomendada para adultos es de 100-300 $\mu\text{g/Kg}$ de peso, y en niños 100-150 $\mu\text{g/Kg}$, administrado en bolo intravenoso. A pesar de poder presentar ciertas ventajas sobre otros tratamientos opioides (no tiene efecto sobre la musculatura lisa digestiva y urinaria, por lo que retrasa mínimamente el vaciado gástrico y no causa dificultad en la micción) se ha visto que su utilización como analgésico preoperatorio en niños resulta menos eficaz que la administración de dosis equianalgésicas de tramadol (184). Por el contrario, su administración en sustitución de la morfina como analgésico postoperatorio en histerectomías resulta igual de eficaz o incluso más que la morfina (185), pues hay estudios que sugieren un mayor efecto analgésico en mujeres que en hombre (186). La nalbufina también puede llegar a administrarse por vía intratecal en el tratamiento del dolor postoperatorio tras cesáreas y otras intervenciones quirúrgicas ginecológicas, mostrando una analgesia eficaz y menos efectos secundarios, aunque la analgesia que producen tiene menor duración que la morfina (187). Otra posible utilidad terapéutica de la nalbufina consiste en su coadministración a dosis bajas conjuntamente con morfina en infusiones de PCA, para aprovechar el mecanismo de acción antagonista de la nalbufina y disminuir los efectos adversos de la morfina sin alterar su potencia analgésica en el tratamiento de dolor postoperatorio (188). Esta misma técnica de administración de un agonista puro junto con dosis bajas de un antagonista opioide puede ser llevada a cabo con antagonistas puros como la naloxona, observándose también en estos casos una disminución de la incidencia de efectos adversos con mantenimiento de la eficacia analgésica (189) (190). Algunos estudios incluso confirman que la administración de naloxona a dosis de 0,25 $\mu\text{g/Kg/hora}$ en PCA con morfina reduce los requerimientos analgésicos de los pacientes, aunque es un tema controvertido ya que otros autores afirman que no existen diferencias significativas tanto en eficacia como en efectos adversos entre la administración de morfina o de morfina y un antagonista en PCA (191) (192).

d.3. Agonistas parciales

Son fármacos con afinidad por los receptores μ opioides pero presentan menor actividad intrínseca que los agonistas puros, lo que se traduce en una menor eficacia o menor potencia analgésica.

BUPRENORFINA



Opioide sintético derivado de la tebaína que presenta alta afinidad sobre los receptores μ y κ del cerebro. Clásicamente se ha caracterizado por ser un opioide de alta afinidad, hasta tal punto que los síntomas provocados por su intoxicación no revertirían por completo con la administración de un antagonista opioide como la naloxona. Asimismo, siempre ha sido considerado como un “agonista

parcial”, ya que su unión a receptores μ no genera una actividad intrínseca “total” como los agonistas puros, aunque recientemente se han publicado varios estudios que confirman lo contrario. Según un consenso desarrollado en 2008 por un grupo de expertos en el tratamiento opioide, la buprenorfina actúa en la práctica clínica como un agonista puro con una respuesta total sobre los receptores μ opioides y no presenta techo analgésico aunque sí presenta un máximo con respecto a ciertos efectos adversos como la depresión respiratoria, beneficio importante que apoya un mayor uso en la práctica clínica (193). A su vez la acción de la buprenorfina sí podría ser completamente contrarrestada por la naloxona (194). De hecho, según este grupo de trabajo, la buprenorfina presenta muchísimas ventajas en el tratamiento de dolores crónicos en pacientes con cáncer: no es necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (aunque sí lo sería en caso de alteración o enfermedad hepática), no presenta riesgo de inmunodepresión y tiene menos riesgo de generar dependencia (195). Se puede por tanto considerar que los parches de aplicación transdérmica de buprenorfina que liberan el fármaco de forma gradual siguiendo una cinética de orden cero constituye uno de los métodos de elección para el tratamiento del dolor crónico en cáncer y cuidados paliativos, con mayores ventajas que otros opioides agonistas puros orales o transdérmicos. (196) (197) (198)

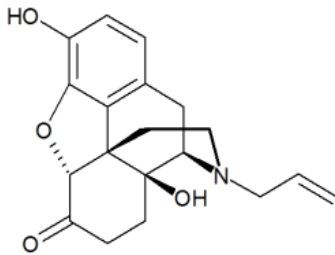
Igual que los agonistas/ antagonistas mixtos, en presencia de un agonista puro pueden desencadenar un síndrome de abstinencia, lo cual es muy importante a la hora de establecer un tratamiento analgésico politerápico con opioides. La buprenorfina presenta mayor potencia analgésica que la morfina y su acción se mantiene durante más tiempo. Se encuentra indicada en dolores moderados o intensos de cualquier etiología. Su biodisponibilidad por vía oral ronda el 16%, bastante baja, por lo que no se comercializa como comprimidos o cápsulas orales sino que la industria ha desarrollado otras fórmulas galénicas para su administración: comprimidos de administración sublingual (Buprex[®]), viales de administración parenteral (im, iv) y parches de aplicación transdérmica (Transtec[®]). En algunos casos se puede utilizar también la vía espinal. Actualmente se encuentra en fase de ensayos clínicos una nueva formulación que combina buprenorfina y naloxona a dosis bajas para el tratamiento de la deshabituación a opioides (Suboxone[®])

- Farmacocinética: La vida media de la buprenorfina es larga, de 30 a 45 horas, que no se ve alterada en caso de insuficiencia renal ya que el fármaco se elimina principalmente por metabolismo hepático.

d.4. Antagonistas puros

Los antagonistas puros son fármacos que se unen a cualquiera de los tipos de receptores opioides, ya sean μ , κ ó δ , pero sin generar acción alguna, no presentan actividad intrínseca, anulan la acción del receptor. Son inhibidores competitivos de los fármacos opioides ya que los desplazan de su sitio de unión a los receptores y anulan su efecto.

NALOXONA



Es el antagonista opioide por excelencia, indicado para la reversión total o parcial de los efectos causados por fármacos opioides, ya sean agonistas puros, agonistas/ antagonistas mixtos o agonistas parciales, especialmente la depresión respiratoria y nerviosa que producen, al suprimir los efectos de los fármacos opioides de forma no selectiva. Otra indicación aprobada es el diagnóstico de la sospecha de sobredosis o intoxicación aguda por opiáceos. La dosis a administrar varía en función de las necesidades de cada paciente, de modo que se alcance un equilibrio entre reversión de la depresión respiratoria y los efectos analgésicos del medicamento, generalmente en adultos entre 1,5 a 3 µg/Kg de peso, aunque en la práctica suele bastar con la administración de una dosis de choque de 0,1-0,2 mg, seguida en los casos necesarios de dosis secundarias cada 2 minutos hasta la recuperación de la función respiratoria del paciente.

La administración de naloxona debe realizarse con cuidado en pacientes dependientes o en tratamiento crónico con opioides ya que desencadena un síndrome de abstinencia con hipertensión, arritmias cardíacas, edema pulmonar y en casos extremos parada cardíaca. Estos efectos adversos también son frecuentes cuando se utiliza en el tratamiento del dolor postoperatorio de cirugías cardiovasculares. Otros de los efectos adversos son desvanecimientos, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, diarrea, sequedad de boca, y dolor al revertirse el efecto analgésico de los opioides, principalmente en el postoperatorio.

- Farmacocinética: Según sus características LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo, excreción) presenta una buena absorción por vía oral pero sufre un elevado efecto de metabolismo presistémico, responsable de la baja biodisponibilidad (<3%) del fármaco por esta vía. Por tanto, para su uso como antídoto en intoxicaciones por opioides las formas farmacéuticas de las que se dispone son ampollas para uso parenteral: intravenoso en bolo, intramuscular o en perfusión intravenosa en aquellos casos en que los inductores de la intoxicación presenten una duración de efecto más larga que el de la naloxona. Actualmente hay distintos estudios y proyectos sobre la posible administración de la naloxona para revertir un coma opioide por vía intranasal. Esta vía permite a los pacientes adictos consumidores de opioides crónicos contar con un dispositivo a su alcance para prevenir la sobredosis. (199) (200) (201)

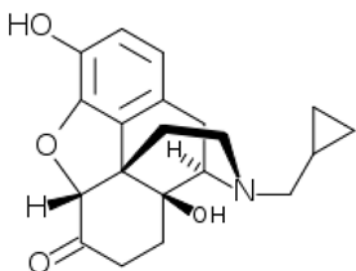
La vía oral de la naloxona es una nueva vía de administración en la que se aprovechan sus características, combinada en formulaciones galénicas con opioides analgésicos para revertir únicamente los efectos secundarios gastrointestinales de los opioides (Targin®: oxicodona + naloxona).

En los últimos años se ha abierto una nueva vía de abordaje del estreñimiento y la disfunción intestinal generada por el consumo crónico de analgésicos opiáceos en pacientes con dolor severo permanente. La utilización de naloxona vía oral en combinación con oxicodona fue el primer paso, posteriormente le siguió la metilnaltrexona de administración subcutánea en pacientes con enfermedad avanzada, y por último existe la posibilidad del tratamiento con alvimopán por vía oral para el íleo postoperatorio (202).

Los resultados de la naloxona en intoxicaciones múltiples, opiáceos con barbitúricos y alcohol, son inferiores a los reobtenidos en intoxicaciones opiáceas puras, lo que hace suponer una interacción con el alcohol que disminuye su efecto farmacodinámico.

La naloxona se caracteriza por un amplio volumen de distribución, pasa la BHE alcanzando rápidamente concentraciones efectivas en el cerebro gracias a sus propiedades lipófilas. También atraviesa la placenta y su grado de unión a proteínas plasmáticas varía entre un 30 y un 40%. La naloxona se elimina como metabolito glucurónico por el riñón tras el metabolismo hepático, siendo su vida media corta (1-2 horas).

NALTREXONA

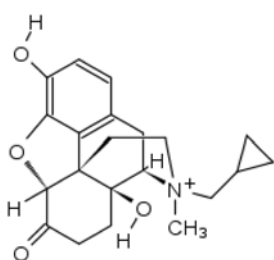


La naltrexona es un antagonista opiáceo que actúa por competición específica con los receptores localizados principalmente en el sistema nervioso central y periférico. Se une competitivamente a estos receptores, antagonizando las acciones de los opiáceos de administración exógena.

El bloqueo de los receptores opiáceos hace que el fármaco sea también activo anulando los efectos euforizantes derivados del consumo del alcohol, probablemente debido al estímulo del alcohol sobre la actividad opiácea endógena. Está indicada en el tratamiento de la deshabituación de la dependencia a opiáceos así como la deshabituación de la ingesta de alcohol, junto con otras medidas terapéuticas. Los pacientes sospechosos de uso o dependencia a opiáceos deben llevar a cabo un test diagnóstico de naloxona o bien comprobarse que están libres de opiáceos al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con naltrexona ya que de lo contrario se puede desencadenar un síndrome de abstinencia.

La posología recomendada es de 50 mg. al día, en principio durante 3 meses aunque según las necesidades individuales de cada paciente se puede alargar este periodo.

- **Farmacocinética:** A diferencia de la naloxona se absorbe prácticamente por completo por vía oral, presentando una alta biodisponibilidad. Presenta un amplio volumen de distribución y se metaboliza en el hígado generando dos metabolitos activos, que se eliminan en forma de glucurónidos por vía renal principalmente.

METILNALTREXONA

La metilnaltrexona es un antagonista de los receptores opioides con afinidad selectiva sobre receptores μ , aunque también con receptores κ y δ . Presenta en su estructura un grupo amino cuaternario ionizado por un radical metilo que la impide atravesar la BHE y actuar sobre receptores del SNC. Estas características la convierten en un antagonista μ -opioide periférico.

Está indicada en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes oncológicos con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo cuando su respuesta a la terapia laxante habitual no sea suficiente, constituyendo la alternativa terapéutica a fármacos como los polietilenglicoles, actualmente los laxantes teóricamente menos perjudiciales y mejor tolerados, laxantes surfactantes que lubrican y ablandan la masa fecal como el docusato sódico y estimulantes del peristaltismo gastrointestinal como el bisacodilo (Dulcolaxo®). (203) (204) (205)

La metilnaltrexona es efectiva por distintas vías: oral, subcutánea e intravenosa (206). Su comercialización es muy reciente y se presenta en viales para administración parenteral subcutánea (Relistor®). La dosis recomendada es de 8 mg/48 horas para pacientes que pesen entre 38-61 Kg y de 12 mg para pacientes entre 62-114 Kg. La pauta de dosificación es cada 48 horas, aunque también se podría administrar a intervalos mayores, según se precise clínicamente. Únicamente en caso de que no se haya producido respuesta (no haya habido deposición) como consecuencia de la dosis del día anterior, se pueden administrar dos dosis consecutivas, separadas por un intervalo de 24 horas.

Los efectos secundarios incluyen mareos, trastornos gastrointestinales, fundamentalmente dolor abdominal, diarrea, náuseas y flatulencia, así como reacciones en el punto de inyección tras la administración subcutánea del fármaco. La metilnaltrexona recibió su aprobación por la Agencia Española del Medicamento hace dos años, en enero 2009. Algunos de los ensayos clínicos llevados a cabo en los últimos años para la aprobación y comercialización de la metilnaltrexona se reflejan en la siguiente figura:

Design	n	Intervention	Result
Healthy volunteers			
Yuan et al (1996) ²⁴	Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover	12 Group 1: placebo; group 2: placebo+0.05 mg/kg morphine; group 3: 0.05 mg/kg morphine+0.45 mg/kg methyl naltrexone; all intravenously	Oral-caecal transit time (min, mean [SD]): group 1: 104.6 (31.1); group 2: 163.3 (39.8) (p<0.01 vs group 1); group 3: 106.3 (39.8) (not significant vs group 1, p=0.56 vs group 2); methyl naltrexone did not antagonise analgesic effect of morphine
Murphy et al (1997) ²⁵	Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover	11 Group 1: placebo; group 2: 0.09 mg/kg morphine; group 3: 0.09 mg/kg morphine+0.3 mg/kg methyl naltrexone; all intravenously	Time for gastric volume to decrease by 50% (min, mean [SD]): group 1: 5.5 (2.1); group 2: 21.0 (9.0) (p<0.03 vs group 1); group 3: 7.4 (3.0) (p<0.04 vs group 2)
Yuan et al (1997) ²⁶	Phase II, non-randomised, single-blind, dose-escalating	14 0.64 mg/kg, 6.4 mg/kg, and 19.2 mg/kg oral methyl naltrexone	Methyl naltrexone was safe and well tolerated up to maximum dose
Yuan et al (1997) ²⁷	Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled	14 Group 1: oral placebo+intravenous placebo; group 2: oral placebo+0.05 mg/kg intravenous morphine; group 3: 19.2 mg/kg oral methyl naltrexone +0.05 mg/kg intravenous morphine	Oral-caecal transit (min, mean [SD]): group 1: 114.6 (37.0); group 2: 158.5 (50.2) (p<0.001 vs group 1); group 3: 110.4 (45.0) (not significant vs group 1, p<0.005 vs group 2)
Patients with chronic methadone-induced constipation			
Yuan et al (2000) ²⁸	Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled	22 Group 1: placebo; group 2: 0.015-0.365 mg/kg methyl naltrexone; all intravenously; both groups tested on days 1 and 2	Decrease from baseline in oral-caecal transit time (min, mean [SD]): group 1: 1.4 (12); group 2: 77.7 (37.2) (p<0.01 vs group 1); no laxation with group 1 vs laxation for all of group 2 (p<0.01); no opioid withdrawal symptoms
Yuan et al (2000) ²⁹	Phase II, single-blind, dose-ranging	12 Placebo followed next day with: group 1: 0.3 mg/kg methyl naltrexone; group 2: 1.0 mg/kg methyl naltrexone; group 3: 3.0 mg/kg methyl naltrexone; all orally	Time to bowel movement (h, mean [SD]): group 1 (results for 3 of 4 patients): 18.0 (8.7); group 2 (4 of 4 patients): 12.3 (8.7); group 3 (4 of 4 patients): 5.2 (4.5); dose-response effect with drug, p=0.04; no adverse effects; no opioid withdrawal symptoms
Patients with advanced illness and opioid-induced bowel dysfunction			
Thomas et al (2008) ³⁰	Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled	133 Group 1: placebo; group 2: 0.15 mg/kg methyl naltrexone; all subcutaneously every other day, for 2 weeks	Proportion of patients that laxated within 4 h of first dose: group 1: 48.4%; group 2: 15.5%; 33% difference (95% CI 7%-49%; p<0.0001); no opioid withdrawal symptoms
Patients with postoperative ileus			
Viscusi et al (2005) ³¹	Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, 90 min after segmental colectomy	65 Group 1: placebo; group 2: 0.3 mg/kg methyl naltrexone; every 6 h by intravenous infusion for 7 days or up to 24 h after gastrointestinal recovery	Time to first bowel movement (h, mean [SD]): group 1: 120 (10); group 2: 97 (6) (p=0.01 vs group 1); time to discharge eligibility (h, mean [SD]): group 1: 149 (17); group 2: 119 (7) (p=0.03 vs group 1)

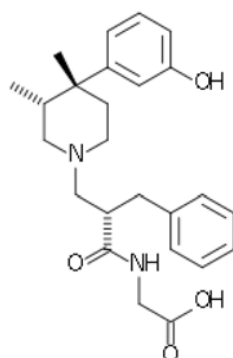
Table 2: Clinical studies with methyl naltrexone

FIGURA 29 ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS CON METILNALTREXONA (206)

Los resultados de estos ensayos demuestran un efecto laxante muy eficaz y rápido (en general a los 30 minutos) de 15 mg/Kg de metilnaltrexona con una pauta habitual de 48 horas en pacientes con tratamiento crónico con opioides. (206) (207) (208) (209) (210)

- **Farmacocinética:** Se administra por vía subcutánea, con una biodisponibilidad del 82%. Su volumen de distribución es de aproximadamente 1,8 a 2,6 L/Kg, mostrando una distribución tisular moderada y baja unión a proteínas plasmáticas. Podría metabolizarse a naltrexona aunque esto no suele ocurrir en humanos a las dosis terapéuticas. Las principales vías de metabolización conducen a los isómeros 6-metil-naltrexol y a sulfato de metilnaltrexona, ambos carentes de actividad. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas. No se han observado interacciones con otros medicamentos.

ALVIMOPÁN



Nuevo fármaco desarrollado a partir de la metilnaltrexona con acción muy similar, ya que también posee actividad opioide antagonista periférica. La presencia de un grupo cuaternario altamente polar y su elevado peso molecular le impide atravesar la BHE; su actividad es periférica sin llegar a antagonizar la actividad de los agonistas opioides analgésicos co-administrados en la terapia.

La mayoría de los ensayos clínicos con alvimopán y los ensayos pivotaes, son frente a placebo, pero los ensayos in vitro demuestran incluso una mayor afinidad por receptores μ opioides humanos que la metilnaltrexona (211).

El mayor inconveniente frente a la metilnaltrexona es que produce un metabolito que se reabsorbe por vía sistémica y que por tanto podría desencadenar un síndrome de abstinencia. A pesar de esto, no se han observado efectos secundarios graves.

El alvimopán está aprobado por la FDA en EEUU para el tratamiento del íleo posquirúrgico, el intestino se recupera con más rapidez después de cirugía gastrointestinal y se pueden ingerir antes alimentos sólidos y defecar con normalidad. Es un fármaco de uso hospitalario para periodos cortos de tratamiento, no se recibirán más de 15 dosis durante el ingreso, y su pauta según la ficha técnica es de 12 mg antes de la cirugía en dosis única y 24 mg divididos en dos tomas durante la semana que sigue a la intervención. (212) (213)

e. Tolerancia y dependencia de opioides

La farmacodependencia se define como “un estado psíquico, a veces también físico, causado por la interacción entre un organismo vivo y un fármaco que se caracteriza por presentar ciertas reacciones de comportamiento entre las que siempre se encuentra la compulsión a seguir tomando el fármaco de manera continua, con el fin de experimentar sus efectos psicológicos y, en ocasiones, evitar el malestar orgánico producido por su privación” (142). La farmacodependencia para cualquier fármaco engloba tres procesos distintos que pueden darse o no en función del tipo de fármaco:

- Dependencia psicológica: Es la base de la farmacodependencia y por lo tanto aparece siempre. Se va a definir según la intensidad y el tiempo en que tarda en aparecer la conducta compulsiva en el paciente. No interviene únicamente el fármaco sino que también influye la personalidad del paciente y numerosos factores sociales: la depresión, escasa educación, falta de medios económicos, bajas expectativas en la vida, o falta de motivación. En la mayoría de los casos la farmacodependencia va a ocasionar un rechazo social y prejuicios contra el paciente, a pesar de que en múltiples ocasiones es parte implicada en su desarrollo. Para su medición se pueden utilizar modelos animales de “autoadministración de fármacos” y “condicionamiento preferencial a un lugar determinado en el que se encuentra el fármaco”. La dependencia psíquica puede desencadenarse como consecuencia del miedo a desarrollar síndrome de abstinencia (refuerzo negativo) o bien por la activación de los circuitos de recompensa (refuerzo positivo). En el caso de los opioides se producen los dos tipos de refuerzos, tanto el positivo como el negativo, razón de ser de la elevada adictogenicidad de dichos fármacos (142).

- Dependencia fisiológica: No se produce en todas las ocasiones y engloba los síntomas que se generan por la privación de determinado fármaco consumido de forma continua recibiendo en general el nombre de Síndrome de Abstinencia. A diferencia de la dependencia psíquica depende totalmente del tipo de fármaco y sus características ya que los síntomas de este síndrome serían los mismos que caracterizan a la acción aguda del fármaco en cuestión, produciéndose el efecto rebote de los órganos inicialmente afectados por el fármaco pero a niveles mucho más altos. La intensidad de los síntomas depende fundamentalmente de la frecuencia de administración, dosis de fármaco y duración del tratamiento.
- La tolerancia farmacodinámica supone una desensibilización o internalización de los receptores opioides de modo que administrando la misma dosis de principio activo que antes resultaba efectiva, con el tiempo se requieren dosis mayores para alcanzar la misma respuesta. La tolerancia puede ser de dos tipos: farmacocinética, debida a modificaciones de la serie LADME de los fármacos que alteran la concentración final del fármaco que interactúa con su correspondiente receptor y por tanto ejerce el efecto terapéutico o bien farmacodinámica, que implica la disminución de la respuesta al fármaco, ya sea por alteración del número de receptores para dicho fármaco o alguna alteración de los procesos bioquímicos que desencadenan la respuesta terapéutica (142). En el caso de los opioides, la tolerancia se desarrolla exclusivamente mediante un proceso farmacodinámico y no farmacocinético. En general hay dos vías:
 - Desensibilización y/o internalización de los receptores opioides. La desensibilización se relaciona con la fosforilación de los receptores, que provoca el fenómeno de desacoplamiento. En cambio la internalización por endocitosis del receptor puede seguirse de su destrucción o bien de la defosforilación del mismo y su recuperación.
 - Desacoplamiento de los sistemas de transducción. En respuesta a una activación continua de los receptores opioides se hiperactivan los sistemas de transducción, obteniéndose como respuesta una disminución del AMPc, un aumento de potasio y una disminución de calcio que reducen la liberación de neurotransmisores y provocan la hiperpolarización de la membrana celular y consecuentemente la disminución de la respuesta a los fármacos. Los sistemas de transducción intentan reequilibrar este proceso de modo que al inicio de la administración crónica de los opioides éstos todavía mantienen su efecto al aumentar la dosis; para ello se aumenta la actividad de la adenilato ciclasa para restablecer la concentración de AMPc y se aumenta la concentración de inositol trifosfato para provocar la liberación de calcio intracelular. El problema de estos procesos de reequilibrio es

que son autolimitados y llega un momento que se produce la tolerancia.

El proceso de tolerancia no sigue los mismos caminos para todos los receptores opioides y del mismo modo no todos los efectos de los opioides se ven afectados por igual. De hecho el estreñimiento y la miosis son dos efectos adversos que se pueden observar tanto en adictos como en pacientes “naive” ya que no se ven alterados por el desarrollo de la tolerancia.

Además de la tolerancia, en los opioides existe otro fenómeno que es la pseudotolerancia y que se desencadena como consecuencia de:

- Progresión de la enfermedad que hace necesaria mayor analgesia.
- Aparición de más enfermedades que aumentan la sensación de dolor.
- Baja adherencia al tratamiento opioide y mal cumplimiento.
- Intercambios terapéuticos a distintas formas farmacéuticas con distinto desarrollo galénico y que liberan el principio activo de distinto modo.

La pseudotolerancia se caracteriza por presentar síntomas de tolerancia o de adicción pero que desaparecen cuando el dolor se mantiene bajo control. Resulta muy complejo el diagnóstico correcto de la pseudotolerancia ya que en la mayoría de los casos los pacientes serán tratados como fármacodependientes y con un proceso de tolerancia hacia los opioides, es decir, como adictos a los opioides. Por ello es fundamental el conocimiento profundo y la especialización en el tratamiento del dolor, para evitar tanto el infratratamiento con opioides como para evitar el desarrollo de la pseudotolerancia.

Los opioides producen en su mayoría farmacodependencia, psicológica y física y desarrollo de tolerancia. Es importante tener en cuenta que la dependencia física no es cruzada entre los distintos grupos de opioides. Esta es la razón por la cual un agonista parcial podría desencadenar el síndrome de abstinencia de un agonista puro al desplazarle de su unión a receptores μ .

El síndrome de abstinencia de los opiáceos tiene un carácter claramente noradrenérgico debido a la hiperexcitabilidad de núcleos centrales como el locus ceruleus. Aparece a las 8 horas de haber administrado la última dosis de opioide y alcanza su pico más alto a las 36-72 horas, a partir del cual van disminuyendo los síntomas a lo largo de 10 ó 15 días. Se caracteriza por presentar midriasis, lagrimeo, sudoración, escalofríos, estornudos, temblor, embotamiento mental, alteraciones del sueño, anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal y dolor muscular como síntomas más relevantes. Puede aparecer por la privación de un agonista puro como por la administración de un antagonista. En general para el tratamiento de un síndrome de abstinencia ocasionado por la privación de un agonista como la heroína o la morfina, se suele utilizar algún otro agonista puro pero a dosis más bajas y en pauta

descendente gradual. El fármaco más indicado para ello es la metadona ya que presenta una vida media larga y por tanto sus síntomas de abstinencia aparecen más lentamente y son mejor tolerados. Otros fármacos que se pueden usar son agonistas adrenérgicos como la clonidina, que presenta acción antagonista noradrenérgica al estimular los autorreceptores α_2 en el sistema nervioso central y por tanto puede disminuir la sintomatología de la abstinencia; también debe administrarse en pautas descendentes y a bajas dosis. Las benzodiazepinas y otros sedantes pueden reducir el ansia del consumo, incluso provocar un semisueño que ayuda a pasar las primeras horas del síndrome de abstinencia. Una vez que se ha superado la fase aguda de los primeros 15 días del síndrome de abstinencia se puede comenzar a utilizar un antagonista opioide como la naltrexona, que evita la acción euforizante en caso de recaída.

Es importante conocer los mecanismos de farmacodependencia de los opioides para continuar utilizándolos en terapéutica ya que no se debería de prescindir de sus magníficos efectos analgésicos por miedo al desarrollo de farmacodependencia. Existen protocolos y métodos de escalada de dosis para su suspensión que pueden evitar todos estos síntomas. Además, en los últimos años el consumo de opioides ha ido en aumento, tanto para el tratamiento del dolor oncológico como el dolor crónico no oncológico; desde la década de los 80 hasta el año 2000 sube de un 8% a un 16%, el doble, y este aumento ha sido incluso mayor en los últimos diez años.

Al tratar a los pacientes con opioides de forma crónica es importante evaluar su perfil y determinar sus necesidades analgésicas con seguridad, ya que el tratamiento prematuro con opioides puede llevar a dependencia de los mismos, incremento del gasto sanitario y en definitiva peor pronóstico. Para evaluar el perfil de los pacientes sobre el posible riesgo de desarrollar farmacodependencia existen estudios que señalan la importancia de utilizar la historia personal de cada paciente, antecedentes personales de adicción alcohólica o a otras drogas así como de familiares que hayan padecido algún tipo de dependencia, junto con el uso de herramientas constituidas en su mayoría a base de test psicológicos como:

- “CAGE” (*Cutting down, Annoyance by criticism, Guilty feeling, Eye-openers*) Supone la observación de aspectos de la personalidad de cada paciente como el sentimiento de culpabilidad o enfado al recibir críticas.
- “ORT” (*Opioid Risk Tool*).
- “PADT” (*Pain Assessment and Documentation Tool*).
- “SOAPP” (*Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain*).

Este tipo de estudios debe ser realizado por personal especializado, psicólogos que podrían además educar al paciente sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y de llevar a cabo un seguimiento cuando estén tomando la medicación. Parece claro lo indispensable que resulta el desarrollo

de unidades de dolor multidisciplinarias, con personal especializado en numerosas ramas de la salud que en su conjunto sirven para mejorar la calidad de vida y el tratamiento recibido por los pacientes. En este sentido la presencia de un mayor número de especialistas puede ayudar a poner en marcha programas de ayuda a los pacientes. En el último año se ha desarrollado un ensayo randomizado en EEUU para estudiar la efectividad del tratamiento de buprenorfina únicamente como tratamiento farmacológico o bien asociado a un programa de ayuda y educación de los pacientes denominado “HereToHelp” que en definitiva constituye un programa de monitorización para evitar la dependencia a opioides; en este programa se realizan llamadas telefónicas y entrevistas para informar a los pacientes sobre lo que deben de esperar del tratamiento, sobre la importancia de acudir a las revisiones mensuales, lo que es la farmacodependencia y cómo minimizar los efectos secundarios de la recuperación tras el desarrollo de la tolerancia. La hipótesis del estudio induce a pensar que los pacientes que reciben el programa educativo además de la medicación opioide presentarán una mayor adherencia al tratamiento, menor posibilidad de desarrollar pseudotolerancia y tolerancia (215) (216).

Uno de los métodos utilizados para evitar el desarrollo de tolerancia cuando el tratamiento con opioides resulta necesario es la SUSTITUCIÓN o ROTACIÓN de opioides. El objetivo de esta rotación es evitar los efectos secundarios de los opioides no tolerados por el paciente, ya que los efectos adversos no se producen con la misma intensidad con todos los fármacos de la familia, y también se puede utilizar para intentar evitar la farmacodependencia. Otro objetivo de la rotación de opioides puede ser la ineficacia o el escaso control del dolor con cierto tipo de fármaco.

Cabría pensar que, en el tratamiento de dolores crónicos, la tolerancia o mala tolerabilidad de un agonista puro llevaría consigo una dependencia cruzada de los demás fármacos del mismo grupo, pero en la práctica esto no es así, ya que en muchas ocasiones los fármacos opioides, además de su efecto sobre los receptores opioides cuentan con efectos sobre otras vías analgésicas e implican a otros neuromoduladores. Por esta razón, cuando se produce una sedación excesiva o hiperalgesia se tiende a cambiar de fármaco o al menos de forma galénica (217).

e.1. Conversión de opioides

Si partimos de que la morfina por vía iv presenta potencia=1:

- | | |
|------------------------------|--|
| • Morfina v.o=1/3 | Morfina vía epidural=10 |
| • Morfina vía intradural=100 | Hidromorfona=5 |
| • Oxycodona=2 | Metadona=3 |
| • Codeína=0,1 | Tramadol=0,1 |
| • Fentanilo=100 | Fentanilo transdérmico µg/h =
dosis diaria de morfina en mg/2 |

La tabla de conversión de opioides resulta fundamental en el ámbito hospitalario donde es posible que no se dispongan de todas las formas farmacéuticas con principios activos opioides que se comercializan hoy en día

en el mercado, teniendo en cuenta además el hecho de que la mayoría de ellas son consideradas estupefacientes y requieren un protocolo especial para su administración, así como para la venta al público, con receta especial de estupefaciente.

En el último año la Sociedad Española del Dolor ha llevado a cabo una revisión sobre la equivalencia de los opioides. En ella se posiciona junto con la Agencia del Medicamento Francesa (AFSSAPS) y la Royal Pharmaceutical Society de Inglaterra y se recomienda:

- No llevar a cabo intercambios entre principios activos opioides potentes debido a la variabilidad intraindividual, en la eficacia y en los efectos adversos del tratamiento opioide en pacientes con dolor y tolerabilidad controlados. Esto es perfectamente entendible si tenemos en cuenta que existen diferentes ratios de equivalencia de opioides ya que aunque se han expresado los ratios de potencia más comunes, existen estudios que reflejan la variabilidad de los mismos (por ejemplo el ratio de equivalencia de la metadona a la morfina va de 3:1 hasta 37:1). Incluso dentro de un mismo principio activo se recomienda no realizar intercambios a genéricos o a otras marcas comerciales.
- La morfina no debe ser considerada el opioide de primera línea para cualquier tratamiento analgésico ya que, gracias al desarrollo de nuevas formulaciones, existen nuevas posibilidades terapéuticas que inducen menores efectos adversos y menor riesgo de desarrollar tolerancia.

Según este estudio la rotación de opioides solo estaría justificada en casos de falta de eficacia, mala tolerancia o problemas con la vía de administración. (218)

Los opioides constituyen el principal tratamiento de dolor posquirúrgico moderado-severo. Su poder analgésico es muy intenso y además no presentan techo farmacodinámico de dosificación, la limitación de la dosis depende de los efectos adversos.

1.8.3.3 Fármacos no opioides

El incremento de la cirugía ambulatoria que ha sucedido en las dos últimas décadas ha actualizado y diversificado el uso de fármacos analgésicos no opioides al mismo tiempo que se ha estructurado el empleo de anestésicos locales con el fin de bloquear la actividad nerviosa aferente como complemento quirúrgico en operaciones muy diversas y por vías asimismo diferentes.

Dentro de los múltiples fármacos analgésicos disponibles, en el postoperatorio los más utilizados se pueden clasificar en algunos grupos: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, NSAID), inhibidores de COX-2, paracetamol, así como los denominados coadyuvantes del dolor bajo el cual se

engloban los antagonistas de los receptores NMDA, agonistas α_2 adrenérgicos y un grupo diverso de miscelánea que incluye ciertas otras opciones (219).

La revalorización de los analgésicos no opioides tiene fundamento fisiopatológico pues los fenómenos inflamatorios inherentes a la cirugía demandan una terapéutica específica en donde influyen poco los morfínicos lo mismo que cuando domina un componente neuropático en el dolor. (125)

a. AINEs

Los AINEs son fármacos analgésicos que constituyen el segundo gran grupo de fármacos contra el dolor junto con los opiáceos. Presentan características diferentes a los opioides ya que tienen una acción analgésica periférica, una intensidad de acción moderada o menor que la de los opioides y además en general presentan otras acciones como la antitérmica o la antiinflamatoria dependiendo del tipo de fármaco. Una gran ventaja es que no inducen dependencia ni tolerancia, aunque esto también les hace ser utilizados sin control médico en numerosas ocasiones, con lo que hoy en día se abusa de su utilización sin tener en cuenta sus importantes efectos adversos.

Se caracterizan por inhibir la ciclooxigenasa impidiendo la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. En situaciones de dolor, fundamentalmente agudo, la inflamación de los tejidos provoca la liberación de estos endoperóxidos cíclicos que a su vez desencadenan más inflamación, liberación de citoquinas y otros mediadores celulares que en su conjunto originan dolor, reduciendo el proceso de sensibilización del receptor nociceptivo y elevando el umbral que desencadena el influjo nociceptivo. El efecto ocurre a nivel tisular (periférico) y en la medula espinal (central). Estudios recientes indican que pueden reducir la síntesis de superóxidos, del factor reumatoide, el transporte de aniones, la actividad de la NADPH oxidasa que participa en la sensibilización y proceso inflamatorio e incluso podrían tener un efecto a nivel linfocitario.

Con respecto al mecanismo de acción de los AINEs; por un lado su utilización no va a conseguir eliminar completamente el dolor ya que no inhiben la vía de la lipooxigenasa, que también participa en la formación de leucotrienos y en la cascada inflamatoria-dolorosa y por otro lado la enzima que inhiben, la ciclooxigenasa, se encuentra presente en distintos tejidos y su inhibición y consiguiente disminución de síntesis de prostaglandinas provoca otra serie de respuestas indeseables que darán lugar a efectos adversos. Hasta el trabajo de J. Vane en 1971 (220) se pensaba que los AINEs solamente provocaban la inhibición sobre una enzima ciclooxigenasa, pero ya a principios de los 90 (221) (222) se publican dos trabajos en los que se confirma la existencia y la inhibición por parte de los AINEs de dos isoformas:

- La ciclooxigenasa 1 presente de forma basal y constitutiva en distintos tejidos de nuestro organismo. Tiene una acción homeostática y protectora al metabolizar la síntesis de prostaglandinas que favorecen la agregación plaquetaria, inducen la secreción de moco gástrico, actúa a nivel renal.

- La ciclooxigenasa 2, isoforma inducible que únicamente se sintetiza y actúa en situaciones inflamatorias y de dolor multiplicándose por 10 su actividad (hoy en día sabemos que la COX 2 no se induce únicamente en situaciones inflamatorias sino también en situaciones fisiológicas en ciertos tejidos como el riñón, los testículos o la tráquea).

Las dos isoenzimas tienen una estructura peptídica similar, la diferencia estriba en el aminoácido que ocupa la posición 523, que en el caso de la COX 1 es una isoleucina y en el caso de la COX 2 una valina.

No todos los AINEs tienen el mismo mecanismo de acción molecular: puede ser reversible, irreversible, más intenso o menos intenso, además de que cada familia de AINE tiene unas características farmacocinéticas determinadas, algunas especial afinidad por determinados tejidos, otras acciones adicionales se pueden dar en cada grupo y hay enormes diferencias en este gran grupo de fármacos.

Clasificación AINEs

Desde el descubrimiento de las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa se ha tratado de desarrollar moléculas que inhiban de forma selectiva la COX2 y que de esta forma no presenten efectos secundarios gastrointestinales, de la coagulación y renales. En este sentido, podríamos clasificar a los AINEs según su especificidad por cada isoenzima:

- AINEs no selectivos: Flurbiprofeno, Diclofenaco, Naproxeno.
- AINEs con cierta selectividad por la COX 1: AAS, Indometacina, Piroxicam.
- AINEs relativamente selectivos para la COX 2: Nimesulida, Meloxicam.
- AINEs selectivos para la COX 2: Coxibes.

Acciones de los AINEs

Para comprender bien los efectos de los AINEs deberíamos estudiar en primer lugar los efectos de las prostaglandinas:

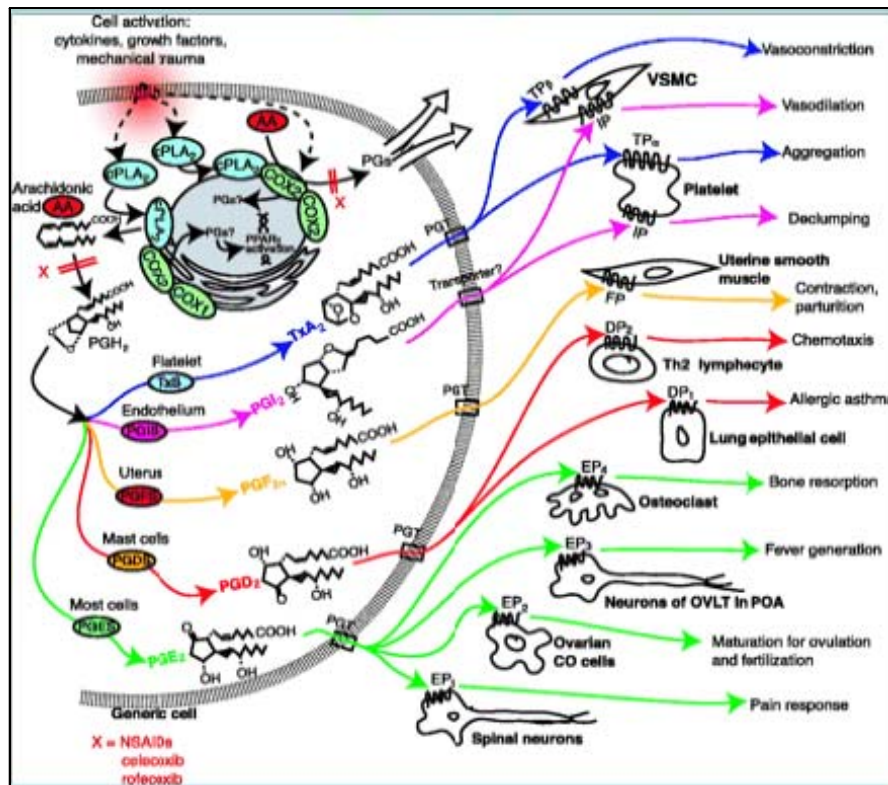


FIGURA 30 EFECTOS DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LOS DISTINTOS TEJIDOS

- Acción analgésica moderada, indicada para el tratamiento de dolor agudo ya sea muscular, óseo (degenerativo, inflamatorio o tumoral) y musculoesquelético, articular, visceral, postoperatorio en intervenciones quirúrgicas menores o en combinación con opioides en cirugía mayor. Resultan útiles en el tratamiento del dolor que se caracteriza por aumentar las PG: traumático, dismenorréico, cólico etc. Su principal desventaja es que su efecto analgésico tiene “techo” o efecto de intensidad limitada independientemente de la dosis administrada: a partir de una dosis determinada no hay mayor efecto analgésico aunque en compensación no producen tolerancia ni dependencia.
- Acción antiinflamatoria en el momento agudo al cortar la cadena que automantiene la inflamación inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. En la inflamación crónica como en el caso de la artritis reumatoide no resultarían efectivos con la inhibición de la ciclooxigenasa, ya que además se produce una implicación celular con linfocitos T que liberan linfoquinas, macrófagos que sintetizan collagenasa, anión superóxido, radicales libres y mecanismos de infiltración de la sinovial.
- Acción antipirética, no presente en todos los AINEs o al menos no con la misma efectividad. Reducen la temperatura corporal inducida por pirógenos con vasodilatación y sudoración pero no producen hipotermia. Para ello se cree que actúan a nivel neuronal recuperando

la respuesta de la región preóptica/hipotálamo que regula la temperatura corporal pero sin bloquear la producción del pirógeno ni su acceso a dicha zona; probablemente se deba también a su acción inhibidora de las prostaglandinas.

- **Acción gastrointestinal:** Al inhibir la síntesis de prostaglandinas, responsables de la secreción de moco, control de la secreción de hidrogeniones y en general la acción protectora del tracto gastrointestinal. Además de este factor, los AINEs son ácidos débiles cuya administración continua puede dañar las células de la mucosa y reducir su permeabilidad, así como provocar la liberación de radicales de oxígeno y alterar el metabolismo energético del tejido. Los AINEs producen numerosas lesiones gastrointestinales, entre ellas ulceraciones más frecuentemente en el fundus y antro gástrico y en el duodeno. Las nuevas fórmulas de liberación retardada pueden generar una lesión en cualquier punto del intestino delgado.
- **Acción renal,** provocan reducción de la función renal, especialmente en situaciones patológicas en las que la síntesis de prostaglandinas es mayor. Los AINEs disminuyen el volumen urinario excretado y se retiene sodio, con la consiguiente aparición de edemas, HTA e incluso insuficiencia cardíaca. También inhiben la secreción activa de ácido úrico, con lo que producen un efecto uricosúrico.

Efectos adversos de los AINEs

Los efectos adversos generales de los AINEs derivan fundamentalmente de su acción inhibidora de la isoforma COX 1, y la diferencia entre los distintos fármacos depende del tipo de interacción y de la intensidad de acción sobre esta isoenzima en los diferentes tejidos. En general las reacciones adversas más comunes son:

- **Renal:** Se reduce el filtrado glomerular, pudiéndose originar insuficiencia renal y necrosis papilar al reducirse también el flujo sanguíneo renal. Numerosos pacientes requieren especial control en la administración de AINEs al presentar factores de riesgo como pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal crónica previa, hipovolémicos o con hipoalbuminemia.
- **Hepático:** Alteración de la función hepática al aumentar los niveles de enzimas transaminasas.
- **Gastrointestinal:** Son los más frecuentes junto con los efectos adversos renales; se caracterizan por dolor abdominal, dispepsia, náuseas, microsangrado gastrointestinal, y úlcera gástrica. Generalmente los pacientes que se encuentran en tratamiento con AINEs durante un tiempo considerable o de forma crónica tienen prescritos fármacos inhibidores de la bomba de protones como medio de protección frente a estos efectos adversos. Se debe evitar el uso

de AINEs en pacientes mayores de 60 años, con historia de úlcera previa, uso concomitante de esteroides, alcoholismo y tabaquismo.

- Hematológico: Hemorragias en fármacos con intensa acción antiagregante como por ejemplo el ácido acetilsalicílico (AAS). Agranulocitosis o aplasia en algunos fármacos como el metamizol.
- Cardiovasculares: Al alterarse la función renal se puede producir empeoramiento de la hipertensión arterial, con el consiguiente riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca.
- Hipersensibilidad.
- Uterina y Fetal: Al participar activamente las prostaglandinas en la actividad uterina de las últimas fases del embarazo su inhibición reduce las contracciones y aumenta la duración del parto. Por el mismo mecanismo, favorecen el cierre del ductus arterioso en el feto (uso de indometacina). Los AINEs son fármacos que presentan toxicidad reproductiva, llegar a producir “infertilidad transitoria” en la mujer en edad fértil. Existen artículos y estudios publicados al respecto que han demostrado que a dosis antiinflamatorias los AINEs impiden la rotura del folículo y, consecuentemente, la salida del óvulo. Esto impediría a la mujer en tratamiento con AINEs terminar el proceso de ovulación y quedarse embarazada. Este efecto de los AINEs recibe el término en inglés de “Luteinized unruptured follicle syndrome”. Es característico que esta infertilidad generada por los AINEs es transitoria y en cuanto las mujeres suspenden la medicación consiguen quedarse en estado (223) (224). En aquellos casos en los que las pacientes requieran mantener un tratamiento antiinflamatorio las posibles alternativas sin evidencias de toxicidad reproductiva son los corticoides, excepto dexametasona y betametasona o la hidroxyclorequina.
- Además de la toxicidad reproductiva los AINEs presentan toxicidad fetal, es decir, dañan al feto si se administran durante el embarazo. Su uso está totalmente contraindicado a partir de la semana 30 de gestación, ya que entre sus efectos adversos encontramos :
 - Cierre prematuro del ductus arterioso y consiguiente hipertensión pulmonar del recién nacido.
 - Oligoamnios.
 - Efecto tocolítico.
 - Reducción de la agregación plaquetaria, posibles hemorragias intraventriculares en prematuros y recién nacidos de bajo peso.
 - Enterocolitis necrotizante, más probable en prematuros.

Las diferencias entre los distintos AINEs son principalmente farmacocinéticas, relacionadas con su biodisponibilidad y vida media, así como pequeñas diferencias con respecto a los efectos adversos que producen y la intensidad de sus acciones analgésicas y antipiréticas.

- **Salicilatos:** ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (AAS®), acetilsalicilato de lisina (forma soluble de la anterior que se puede administrar vía parenteral, Inyesprin®), sulfasalazina, diflunisal... Es característico que los salicilatos derivados de AAS provoquen la inhibición irreversible de la enzima ciclooxigenasa.

Tienen acción:



- Analgésica.
- Antipirética.
- Antiinflamatoria a dosis muy altas mayores de 4g.
- Antiagregante a dosis bajas
- uricosúrica con dosis superiores a 2g
- Alteran el metabolismo de la glucosa
- Aumentan la respiración con lo que alteran el equilibrio ácido-base del organismo.

Entre los efectos secundarios más característicos tenemos las molestias gástricas y las alteraciones de la coagulación (225). Su sobredosis puede dar lugar al salicilismo, con síntomas de diarrea, somnolencia, fiebre e insuficiencia respiratoria. En niños pequeños con varicela o gripe su administración puede estar relacionada con la aparición del síndrome de Reye.

Con respecto a sus características farmacocinéticas presentan buena biodisponibilidad vo (80%) y se distribuyen rápidamente a todos los tejidos del organismo.

- **Pirazolonas:** El más representativo de este grupo es el metamizol (Nolotil®). Es curioso que este fármaco únicamente se encuentre comercializado y autorizado por una agencia estatal en España, en el resto de países desarrollados está prohibida su comercialización por el riesgo de agranulocitosis severa (125), aunque según los estudios realizados al respecto la incidencia es de 4.7/millón de habitantes y año y parece ser que sólo el 16% de los casos son atribuibles al metamizol. Recientemente se ha llevado a cabo una revisión de la Cochrane al respecto del uso del metamizol para el tratamiento del dolor postoperatorio, precisamente debido a la controversia en distintos países sobre su autorización. En esta revisión de 15 ensayos se ha objetivado que el tratamiento con metamizol a dosis de 500 mg v.o ó 2,5 g iv generan un efecto analgésico potente en el 70% de los pacientes, aunque no existen diferencias significativas con otros fármacos como es el caso del tramadol. También existen estudios que demuestran que quizás la incidencia de agranulocitosis no es la misma en la población de España que en la población de otros países, es el caso de los pacientes británicos veraneantes en España que en la un porcentaje bastante elevado desarrollan agranulocitosis al recibir tratamiento con metamizol en comparación con la población autóctona (226) (227).

Presenta efecto:

- Analgésico moderado, con una duración de 6-8 horas.
- Antipirético.
- Espasmolítico.
- Prácticamente carece de efecto antiinflamatorio.

Sus efectos adversos son mínimos (exceptuando la agranulocitosis) ya que parece ser que no está relacionado con alteraciones gástricas y hemorragias digestivas. Tampoco afecta a nivel renal ni hepático, aunque como efecto adverso característico se puede producir con cierta frecuencia hipotensión tras su administración i.v en bolo.

Presenta buena absorción oral y se elimina por metabolización hepática y excreción renal.

- **Pirazolidindionas:** La fenilbutazona presenta actividad antitérmica y antipirética, pero sobre todo destaca una potente actividad antiinflamatoria, por lo que se utilizaba antiguamente en artritis reumatoide, gota y otras artropatías. Su mayor riesgo de utilización es la aparición de anemia aplásica, aunque esta reacción es muy poco frecuente; así como su toxicidad gastrolesiva.
- **Derivados indolacéticos:** El fármaco más representativo del grupo es la indometacina, con elevada potencia antiinflamatoria, aunque también con numerosos efectos adversos que han ido reduciendo su uso a favor de otros AINEs. Se utilizaba con bastante frecuencia en el tratamiento de la artritis reumatoide y de la gota, aunque en estas enfermedades actualmente casi no se prescribe al existir alternativas mucho más eficaces como el metotrexato o infliximab. La indometacina además se utiliza en embarazadas para favorecer el cierre del ductus en el feto, aunque podría llegar a producir hipertensión pulmonar.
- **Derivados del ácido fenilpropiónico:** En este grupo se encuentran los AINEs más utilizados y prescritos para el tratamiento antiinflamatorio: ibuprofeno, dexketoprofeno (Enantyum®) flurbiprofeno, naproxeno o ketorolaco (Droal®, retirado del mercado hace algunos años por su carácter intensamente gastrolesivo). Tienen efecto:
 - Analgésico a dosis bajas.
 - Antiinflamatorios a dosis más altas.
 - Antipirético (escaso).

La utilización de uno u otro depende fundamentalmente de sus propiedades farmacocinéticas y la vida media del fármaco.

- **Derivados del ácido antranílico:** Son los fenamatos, como el ácido mefenámico y el ácido niflúmico, no ofrecen ventajas especiales

frente a otros AINEs, suelen ser muy gastrolesivos por lo que su uso actualmente ha sido relegado.

- **Derivados de ácido fenilacético:** Aceclofenaco, diclofenaco y nabumetona, tienen perfiles similares al resto de AINEs, con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético. El diclofenaco se metaboliza vía hepática por lo que en pacientes con insuficiencia hepática podría provocar elevación de las enzimas hepáticas.
- **Oxicams:** El piroxicam fue el primer fármaco de esta familia, seguido del meloxicam. El piroxicam surgió inicialmente porque presentaba una vida media muy larga, lo que suponía una ventaja para facilitar la adherencia al tratamiento y la toma de la medicación, aunque su efecto analgésico y antiinflamatorio no resultó tan potente como el de otros AINEs y además era más gastrolesivo.

En este arsenal de fármacos se dispone de formulaciones para uso oral, rectal, inyectable o tópico y se tiene gran experiencia del uso en cirugía. Su gran difusión se ha restringido debido a efectos secundarios, en especial la lesión de la mucosa gastrointestinal con fenómenos de hemorragia, lesión tubular renal y disfunción plaquetaria. En pacientes con úlcera péptica y cuando se utiliza heparina en el postoperatorio, incluso a dosis bajas, este tipo de fármacos están contraindicados.

b. Inhibidores COX-2

Los coxibes son capaces de bloquear de forma selectiva la actividad enzimática de la COX 2 sin afectar, en teoría, a la isoforma constitutiva; por lo que en principio cabría pensar que entre sus efectos adversos no encontraríamos lesión de la mucosa gastrointestinal ni diátesis hemorrágica, mientras que al mismo tiempo mantienen el efecto analgésico característico de los AINEs. El primer coxib que se desarrolló fue el celecoxib en 1997, a partir del cual han surgido nuevas moléculas como el valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib y otras.

En el año 2000 se publican dos artículos que pusieron en tela de juicio el balance beneficio riesgo de estos fármacos; estos artículos corresponden a los ensayos CLASS (celebecoxib long-term arthritis safety study) en el que se compara celecoxib frente a ibuprofeno/ diclofenaco y el ensayo VIGOR (Vioxx gastrointestinal outcomes research) con rofecoxib frente a naproxeno. En el primer ensayo se demuestra una eficacia similar para el coxib frente a los AINEs clásicos durante el segundo trimestre del ensayo, datos que fueron ocultados por el laboratorio que comercializó el celecoxib. Además, según el ensayo, aunque los efectos adversos gastrointestinales eran inferiores en el grupo del celecoxib las complicaciones asociadas en todos los grupos de tratamiento eran similares, no significativas. Estos resultados comenzaron a mermar la confianza en estos nuevos fármacos, aumentada con la publicación de los del 2º ensayo, el ensayo VIGOR, que demostró mayor riesgo cardiovascular y de infarto de miocardio en los pacientes en tratamiento con rofecoxib por lo que finalmente el rofecoxib fue retirado del mercado (228) (229).

Junto a estos ensayos se publicaron distintos artículos que confirmaban la presencia de la isoenzima COX 2 de forma constitutiva a nivel renal y el riesgo de estos fármacos de retención de agua, edemas, hiperpotasemia en el mismo grado que el resto de los AINEs clásicos. Actualmente se cree que la inhibición de la COX 2 en el endotelio sin inhibir la COX 1 de las plaquetas provocaría una alteración del equilibrio entre la síntesis de prostaciclina vasculares, implicadas en la reducción de la trombosis, y el tromboxano A2 plaquetario, de carácter trombogénico. En cambio, los AINEs no específicos inhibirán la COX 1 y la COX 2 tanto del endotelio como de las plaquetas, manteniéndose el equilibrio. Según los últimos artículos y editoriales publicados al respecto, la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) anunció medidas reguladoras para la utilización y prescripción de los coxibs en el 2005 y la AGEMED anunció la creación de una comisión para evaluar los riesgos de algunos AINEs, promoviéndose como resultado de todo ello el uso de AINEs clásicos frente a los nuevos fármacos diana de la COX 2. Existen numerosas publicaciones sobre los coxibes, en general la eficacia analgésica se muestra no inferior a la de otros AINEs pero continúan surgiendo datos que indican un mayor riesgo aterotrombótico en comparación con pacientes no tratados. Con respecto al tratamiento del dolor postoperatorio en cirugías cardíacas se ha observado un riesgo mayor de la infección de la esternotomía, y en cirugías ortopédicas parece ser que pueden inhibir el crecimiento óseo (230).

Se ha realizado una revisión sistemática de los inhibidores COX 2 en muy diversas cirugías entre los años 1999 y 2004 (231). Se seleccionaron como válidos 19 estudios pero como se utilizaban en combinación con morfínicos las conclusiones son limitadas si bien parece constatar una disminución significativa en el consumo de morfínicos (35%) sin evitarse efectos secundarios en especial la insuficiencia respiratoria (232).

En relación con la farmacocinética de los coxibes, en general son metabolizados por vía hepática, el celecoxib por metabolismo oxidativo al igual que el etoricoxib, mientras que el rofecoxib se metabolizaba por reducción y glucuronización.

c. Paracetamol

El acetaminofén es un fármaco analgésico y antipirético pero no antiagregante ni sobre todo antiinflamatorio, por lo que no se clasifica dentro del grupo de AINEs. Se cree que inhibe a la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central dejando indemne la producción periférica de prostaglandinas. Los últimos estudios parecen indicar la posibilidad de que inhiba una tercera isoenzima de la ciclooxigenasa, la COX 3, aunque desde entonces no se ha conseguido aclarar el mecanismo de acción completo y exacto del paracetamol.

Presenta numerosas ventajas como son su buena tolerabilidad gastrointestinal, escasas reacciones de hipersensibilidad y alta biodisponibilidad ya sea por vía oral o parenteral (233). La velocidad de absorción por vía oral depende de la velocidad de vaciamiento gástrico y se retrasa con los alimentos. Desde hace más de 20 años se dispone de formulaciones

intravenosas de paracetamol, se empezaron a utilizar en Europa y está constatada una eficacia analgésica superior al acetaminofén.

Atraviesa la barrera placentaria pero es el analgésico menos lesivo para el feto, por lo que constituye la primera línea de tratamiento para embarazadas. Su principal inconveniente deriva de su metabolización hepática por conjugación con glucurónidos o sulfatos. Debido precisamente a esta metabolización hepática a dosis terapéuticas puede provocar ligeros aumentos de los enzimas hepáticos, y a dosis altas induce toxicidad hepática diferida e intoxicación, que requeriría tratamiento con N-acetilcisteína como antídoto para intentar evitar en la medida de lo posible la necrosis hepática.

La N-acetilcisteína lo que consigue es revertir la unión del metabolito del paracetamol al glutatión cuando esta unión está saturada y comienza por tanto la toxicidad (9) (234).

Se han estudiado las concentraciones en suero que resultan eficaces para el efecto analgésico comprobando que las dosis necesarias fueron menores de lo que inicialmente se estimaba (235), y por tanto el riesgo de toxicidad hepática menor.

Se han realizado revisiones sistemáticas que han demostrado su eficacia en la analgesia postoperatoria con moderados efectos secundarios (236) (237). Otros estudios resaltan su eficacia en cirugía traumatológica (238).

Se ha sugerido que el paracetamol a dosis bajas puede actuar como antioxidante y se está explorando su utilidad en la arteriosclerosis y en las cataratas (239). Si bien a dosis altas puede tener efectos genotóxicos, a dosis bajas parece que tiene el mismo efecto que la aspirina inhibiendo algunas lesiones malignas del tubo digestivo (cáncer colorrectal) cuando el uso es prolongado (82).

d. Coadyuvantes en el tratamiento del dolor

Los fármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor se pueden definir como principios activos que se emplean en diversas patologías y tipos de dolor junto a los denominados analgésicos primarios, los AINEs y los opioides. Los fármacos coadyuvantes engloban a otros grupos farmacológicos cuya indicación principal no es el tratamiento del dolor pero que poseen cualidades capaces de aliviar ciertos tipos de dolor refractario a los AINEs, como es el caso del dolor neuropático en el que la respuesta algica no se produce debido a una reacción inflamatoria, y es donde adquieren papel protagonista en el tratamiento como fármacos de elección o de primera línea (240).

Los fármacos coadyuvantes del dolor presentan la ventaja de constituir una última posibilidad de tratamiento antes de utilizar técnicas más invasivas, de permitir reducir las dosis de analgésicos convencionales, fundamentalmente opioides, para así evitar en parte sus efectos adversos y además permiten tratar síntomas que muchas veces se encuentran asociados al dolor crónico, como puede ser la ansiedad o la depresión.

d.1. Antagonistas NMDA

El prototipo de estos fármacos es la ketamina, derivado de la fenilciclina, y cuyos efectos anestésicos son perfectamente conocidos lo mismo que sus propiedades alucinógenas. La ketamina es un bloqueante de receptores NMDA con buenas características analgésicas pero que no se utiliza en el tratamiento el dolor debido a sus efectos secundarios, produce alucinaciones, hipertensión y taquicardia. Está comercializado con la indicación de anestésico general, como complemento de otros agentes anestésicos o por sí mismo. El uso clínico de ketamina se circunscribe a pacientes con dolores neuropáticos resistentes a morfina o que tengan habituación y tolerancia a los opioides. Se han estudiado isómeros de la ketamina, S(+) R(-) con resultados similares. El estudio de ketamina a dosis bajas con fines analgésicos ha proporcionado datos contradictorios y metanálisis con resultado negativo en cuanto a su eficacia (83), incluso contemplando diferentes modalidades y estrategias de administración (70) (241).

Otros antagonistas de los receptores NMDA con cierta actividad analgésica son la memantina, un antialzheimer con cierta eficacia en la neuralgia diabética; la amantidina, un antiviral que podría ser utilizado en neuralgias por compresión tumoral, o el dextrometorfano (carente de efectos alucinógenos), pero que tampoco han conseguido superar las limitaciones que impiden su uso clínico.

d.2. Antidepresivos

Los fármacos antidepresivos presentan un mecanismo de acción analgésico independiente de su acción antidepresiva y generalmente a dosis inferiores, en el dolor crónico que presenta una variable emocional muy importante la acción antidepresiva es interesante.

La farmacodinamia se basa en:

- Inhibición de la recaptación de neurotransmisores como la noradrenalina (NA) y la serotonina (5HT).
- Participación en la modulación de otros neurotransmisores con el sistema histamínico, colinérgico y adenosina.
- Bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje.
- Antagonismo de receptores NMDA.
- Aumento de la sensibilidad de receptores opioides a opioides endógenos y exógenos.

La primera generación de antidepresivos utilizada en el dolor neuropático fueron los antidepresivos tricíclicos (ADT). Se ha demostrado en diversos estudios que aquellos fármacos que inhiban conjuntamente la recaptación de

5HT y NA en las terminaciones nerviosas resultan más eficaces que aquellos que inhiben selectivamente la recaptación de una sola amina. De hecho, es principalmente la recaptación de la NA la que favorece el efecto analgésico de los antidepresivos. Debido a esto, los ADT son más eficaces que los antidepresivos más modernos como la fluoxetina (Prozac®), que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina (ISRS). Esto queda reflejado en el análisis de las NNT (número de fármacos que se han de utilizar para conseguir que un paciente obtenga el 50% del alivio de su dolor): El valor de la NNT para los ADT como amitriptilina y desipramina en el tratamiento del dolor neuropático es de 1,4-2,4 mientras que para los ISRS como la fluoxetina es de 6,7. El ADT más utilizado y con más referencias bibliográficas es la amitriptilina (Tryptizol®, Deprelío®). La amitriptilina es una amina terciaria que inhibe la recaptación de 5HT y NA y que produce un metabolito activo, una amina secundaria que inhibe la recaptación de NA. Distintos ensayos avalan la eficacia de la amitriptilina en dolor neuropático (excepto la neuropatía por VIH) y en algunos otros tipos de dolor como la fibromialgia e incluso en el dolor agudo (242) (243) (244). El mayor problema que se deriva del uso de ADT son sus efectos secundarios. Debido a su participación en numerosos sistemas de neurotransmisión producen sedación, aumento de peso, efectos anticolinérgicos como boca seca, estreñimiento, retención urinaria e íleo paralítico. Entre sus efectos adversos menos frecuentes nos encontramos con los temblores finos, disartria, insomnio, fotosensibilidad, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia o la ictericia colostática. Están completamente contraindicados en pacientes con antecedentes cardíacos ya que producen hipotensión ortostática, taquicardia y alteraciones del ritmo.

Actualmente también se estudian nuevos antidepresivos no tricíclicos inhibidores de los dos tipos de aminas como la venlafaxina (Vandral®) y la duloxetina (Cymbalta®), cuyo valor de NNT es de 4,1-5,5 (244) y que son mejor tolerados por los pacientes debido a que producen menos efectos adversos que los ADT, por lo que están más indicados en pacientes mayores de 65 años. Estos nuevos fármacos tienen además una mayor relación con la sensibilización de los receptores opioides y muestran eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, especialmente en la neuropatía diabética. Su inicio de acción es más rápido que con los ADT pero aun así es lento, ya que además se deben prescribir con una escalada paulatina de dosis, requiriendo una espera de una a cuatro semanas para alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces.

El nucleósido endógeno adenosina con propiedades antiarrítmicas y antihipertensivas se ha utilizado como analgésico postoperatorio en el tratamiento de dolores vegetativos en cirugía abdominal. Se conocen tres receptores de adenosina, pero solo el A1 es antinociceptivo. Se estudian análogos específicos de este receptor.

d.3. Anticonvulsivantes / Antiepilépticos

Este grupo de fármacos tiene su máxima indicación en dolores neuropáticos con un componente de dolor lancinante y paroxístico como la neuralgia del

trigémino o la neuralgia postherpética. Presentan múltiples mecanismos de acción:

- Bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje.
- Modulación de neurotransmisores, disminuyen los niveles de GLU y aumentan los de GABA.

Los antiepilépticos denominados de primera generación son la carbamazepina y la fenitoína. Presentan efecto analgésico bastante potente, con una NNT de 2.1-2.3 en neuropatía diabética, pero debido a sus muchos efectos adversos y a que requieren monitorización de niveles han quedado totalmente relegados a un segundo plano (excepto en el tratamiento de la neuralgia del trigémino en donde la carbamazepina sigue siendo el fármaco de primera elección) (244).

La carbamazepina es un antiepiléptico muy utilizado en dolores crónicos neuropáticos, de hecho constituye la primera línea de tratamiento para la neuralgia del trigémino y las neuralgias del nervio glossofaríngeo.

La lamotrigina (Lamictal[®], Labileno[®]) presenta eficacia en el dolor de origen central secundario a un ACV, neuralgia del trigémino y neuropatía por VIH, aunque resulta menos eficaz que otros antiepilépticos en el dolor neuropático. Además produce muchos efectos secundarios dermatológicos, incluyendo casos mortales de Síndrome de Steven-Jhonson.

Los nuevos antiepilépticos como la gabapentina, conocida desde 1993, (Neurontín[®], Gabatur[®]) y la pregabalina (Lyrica[®]) son mejor tolerados y constituyen hoy en día la primera línea del tratamiento del dolor neuropático (99), con una NNT de 3,8-4,3. Actúan uniéndose a la subunidad $\alpha 2\delta$ del canal de calcio voltaje dependiente (245) provocando un aumento de la actividad de la enzima GAD (enzima formadora de GABA a partir de GLU en el cerebro y disminuyendo la actividad de la enzima GDH (enzima que degrada el GABA en GLU), con lo que en definitiva lo que se consigue es aumentar los niveles de GABA y disminuir los de GLU a nivel cerebral. La gabapentina y la pregabalina presentan como ventajas farmacocinéticas que no se metabolizan en hígado, con lo que no inducen enzimas microsomales hepáticas de otros fármacos ni inhiben el metabolismo de otros antiepilépticos y además tienen pocos efectos adversos, en general muy bien tolerados si se instaura el tratamiento poco a poco, con una escalada de dosis cada 2 ó 3 días.

También han demostrado su utilidad el topiramato (Topamax[®]) y la oxcarbazepina (Trileptal[®]), ésta última muy similar a la carbamazepina. El topiramato bloquea canales de sodio voltaje dependientes, aumenta la actividad GABAérgica y disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores. Al igual que las anteriores, se elimina por vía renal mayoritariamente con lo que no afecta a enzimas hepáticas y no presenta demasiadas interacciones con otros fármacos. Sus efectos indeseables más frecuentes son el mareo, la ataxia, somnolencia e incluso sedación, vértigo, formación de cálculos renales, parestesias y disminución de peso.

La única refractariedad a la utilización de estos nuevos fármacos y especialmente a los de reciente introducción, como es la pregabalina, es que no hay datos sobre eficacia comparativa con otros antiepilépticos más antiguos. (246)

d.4. Ansiolíticos / Neurolépticos

Los fármacos neurolépticos y los ansiolíticos no tienen propiedades analgésicas por sí mismos, excepto la levomepromazina (Sinogan®). Se utilizan en el tratamiento del dolor en asociación a opioides o cuando vayan a aliviar un síntoma concreto que aparece en el transcurso de la enfermedad. Su mecanismo de acción es mediante bloqueo de receptores dopaminérgicos D1 y D2 cerebrales.

Los neurolépticos se descubrieron en los años 50; en 1955 Delay y Deniker introdujeron el término neuroléptico para referirse a las acciones de estos medicamentos sobre el sistema nervioso (247) (248). Inicialmente se utilizó la clorpromazina, cuyo mecanismo de acción provocaba una tranquilización y eliminación de la ansiedad pero sin llegar a tener un efecto sedante; tiene acción parkinsonizante y efectos secundarios sobre el sistema nervioso.

Existen distintos varios estudios sobre el uso de neurolépticos para el tratamiento del dolor. La proclorperazina en pacientes hospitalizados refractarios a los tratamientos de primera línea para cefaleas crónicas, ha tenido éxito en el 90% de los casos, disminuyendo la intensidad del dolor y por lo tanto posible candidato como tratamiento de primera línea (249). Comparándola con la dihidroergotamina, inicialmente los resultados que se obtienen muestran menor eficacia, aunque a largo plazo las ventajas y la reducción del dolor es muy similar (250) (228).

Otro neuroléptico bastante utilizado en el tratamiento del dolor es la olanzapina, que según algún estudio disminuye la sintomatología de la fibromialgia. El problema que presenta son sus numerosos efectos secundarios como incremento de peso y somnolencia, los cuales provocan la baja adherencia al tratamiento de algunos pacientes. Los mecanismos de acción responsables de ese efecto positivo en los pacientes fibromiálgicos refractarios a otros tratamientos no están bien establecidos, aunque se cree que se deben en parte al efecto antagonista de los receptores 5HT₃, lo que provoca una retención o disminución del incremento de inductores de serotonina y sustancia P en las fibras C y previenen el enmascaramiento de los receptores NK 2 en presencia de la serotonina. (251) (252) (253) (254)

El haloperidol, el neuroléptico por excelencia, es eficaz en el tratamiento de la migraña como medicamento de rescate cuando otros medicamentos fallan o no pueden ser utilizados; interrumpiendo brotes de dolor prolongados durante días y aportando un mayor tiempo sin dolor hasta el siguiente brote. Su administración parenteral ha demostrado ser la que ofrece mejores resultados, y el mecanismo de acción implicado en el efecto analgésico viene dado por el antagonismo de los receptores D₂ dopaminérgicos y antagonismo de receptores D₁, 5-HT₂, H₁ y α ₂ adrenérgicos. Entre sus ventajas cabe destacar

que no posee actividad antihistaminérgica ni anticolinérgica y además no provoca tanta sedación como las fenotiazinas (255).

Los neurolépticos se utilizan principalmente por sus propiedades antieméticas para suprimir los efectos adversos de los opioides, y para potenciar la acción sedante en estados de agitación. También se emplean en el dolor neuropático pero sin el respaldo de ensayos clínicos que avalen su eficacia, asociándolos a los antidepresivos cuando éstos no consiguen alcanzar la analgesia deseada.

Los ansiolíticos utilizados como coadyuvantes del dolor son básicamente las benzodiacepinas (BDZ). Tampoco presentan acción analgésica por sí mismas, pero son útiles en el abordaje multidisciplinar del dolor, ya que tratan la ansiedad que comúnmente acompaña a los casos de dolor crónico. Las BDZ sí están indicadas en el tratamiento de dolor muscular ya que a dosis altas tienen acción miorrelajante. En ningún caso están indicadas en periodos de tratamientos muy largos ya que las BDZ provocan dependencia física y psíquica, y su retirada debe ser paulatina.

e. Anestésicos locales

Los anestésicos locales se utilizan en el tratamiento del dolor neuropático. Los más empleados son la lidocaína y la mexiletina.

La lidocaína se puede utilizar en el tratamiento del dolor neuropático cuando se administra por vía tópica en forma de parche al 5% (Versatis®). Mediante el uso de parches tópicos favorecemos la acción local de la lidocaína, de modo que la cantidad de principio activo que se absorbe a nivel sistémico es mínima y por tanto las interacciones y efectos secundarios (principalmente cardiovasculares) son menores (243). A pesar de que la acción del parche es local y no sistémica, se ha demostrado una persistencia del efecto analgésico una vez que se alcanzan niveles plasmáticos aceptables. La lidocaína actúa reduciendo la generación y conducción de los impulsos dolorosos periféricos y bloqueando los canales de sodio en nociceptores periféricos dañados que se encuentren situados justo debajo del sitio de aplicación del parche. Está indicada en el tratamiento de la neuralgia postherpética en casos refractarios a los tratamientos de primera línea, y se está comenzando a utilizar en otros tipos de dolor como el SDRC (síndrome de dolor regional complejo) como uso compasivo (256). Estos parches de lidocaína al 5% acaban de ser comercializados en España en Diciembre de 2010. La ventaja de la utilización de la lidocaína tópica es la baja cifra de efectos secundarios que se producen y su baja relevancia, la reacción adversa más comúnmente descrita es el rash cutáneo. No se han registrado efectos cardiovasculares a estas dosis.

La lidocaína también se puede utilizar como analgésico por su acción sistémica por vía parenteral a dosis inferiores que como antiarrítmico. La administración puede ser intravenosa, en cuyo caso no resulta demasiado útil en el tratamiento del dolor crónico (11) o mediante infiltraciones intraarticulares (256).

Otro anestésico local utilizado en el tratamiento del dolor neuropático es la mexiletina que gracias a su farmacocinética se puede administrar por vía oral. Existen estudios que demuestran que los pacientes que recibían tratamiento eficaz con lidocaína iv para el dolor son susceptibles de cambiar el tratamiento a mexiletina vo manteniendo una eficacia analgésica similar y mejorando la calidad de vida del paciente (257).

Los anestésicos locales de acción prolongada son imprescindibles en la analgesia espinal postoperatoria. Hasta hace poco tiempo el fármaco único y habitualmente empleado era la bupivacaína pero se conocen en la literatura los efectos tóxicos sobre el SNC y el corazón debidos probablemente a su carácter lipofílico y la interferencia con el transporte mitocondrial de lípidos carnitina dependientes. Dos isómeros puros de la bupivacaína, la ropivacaína y la levobupivacaína (Chirocane®) se han desarrollado más recientemente con menos efecto tóxico, “mejor tolerados, pero no totalmente bien tolerados” y similar o levemente superior poder analgésico (258) (259); en el momento actual sin evidencias concluyentes la ropivacaína se considera el anestésico local de larga acción con mayor margen de confianza.

f. Simpaticolíticos (Agonistas α_2)

El sistema nervioso simpático está implicado en la respuesta del dolor agudo y del dolor crónico ya que participa en la modulación de la sensibilidad de las terminaciones nerviosas nociceptivas. Los fármacos simpaticolíticos se pueden utilizar en el tratamiento del dolor neuropático refractario a otros tratamientos, nunca son fármacos de primera línea debido a su baja eficacia analgésica y sus graves reacciones adversas. De hecho no están indicados en la terapia contra el dolor, y su uso también requeriría la solicitud de uso compasivo.

El bloqueo de los receptores α_2 adrenérgicos disminuye la actividad noradrenérgica que participa en la sensibilización periférica y en el dolor simpático. Existen otros beneficios adicionales como la disminución de isquemia miocárdica perioperatoria y disminución del catabolismo proteico por la reducción de catecolaminas y un efecto estimulador sobre la hormona de crecimiento.

La cloninidina es un agonista α_2 adrenérgico que se administra generalmente por vía espinal para el tratamiento del dolor crónico. La desmedetomidina es un agonista α_2 puro, aunque es poco utilizado en la práctica clínica. La monoxidina también es un agonista α_2 adrenérgico que inhibe la liberación de péptidos excitatorios a nivel de la médula espinal y las neuronas nociceptivas del asta dorsal, con lo que parece estar implicada en mecanismos analgésicos útiles en el tratamiento del dolor neuropático, tanto en monoterapia como asociada a opioides (260) (261).

La utilización de estos fármacos se ha estudiado sobre todo para la administración por vía raquídea, pero también en administración sistémica y periférica, como analgésicos únicos aunque con mayor frecuencia combinados con otros fármacos.

Clínicamente se han utilizado como antieméticos en pacientes resistentes a los tratamientos habituales. Estudios experimentales sugieren que actúan como anestésicos locales a través de la liberación de encefalina. El inconveniente mayor reside en los efectos sedantes, bradicardia e hipotensión debido a acción directa en los receptores $\alpha 2$ del locus ceruleus. Como analgésicos el efecto es breve y no se prolonga más allá de las primeras horas postoperatorias (262).

g. Miscelánea

El baclofeno es un análogo del GABA que deprime la actividad neuronal nociceptiva en la médula espinal. Es un relajante muscular utilizado en el tratamiento de la espasticidad en lesiones medulares traumáticas, neuralgia del trigémino y neuralgia postherpética. Se utiliza siempre en politerapia junto con analgésicos mayores. (246)

La capsaicina es un alcaloide natural derivado de la guindilla que se utiliza de forma tópica para tratamiento del dolor neuropático. Su mecanismo de acción es complejo: por un lado se une al receptor vaniloide que se expresa casi exclusivamente en las neuronas sensoriales primarias implicadas en la inflamación neurogénica, provocando la liberación de la sustancia P que contienen hasta que se vacían las vesículas provocando finalmente la depleción de la sustancia P.

Condición	Dosis de capsaicina	Referencia
Neuralgia postherpética	0,025% (4 semanas)	Watson et al (13)
	0,075% (6 semanas)	Bernstein et al (14)
	0,025% (8 semanas)	Peikert et al (15)
	0,025% (4 semanas)	Srebnik and Brenner (16)
	0,075% (6 semanas)	Watson et al (17)
	0,075% (2 años)	Watson et al (17)
Neuropatía diabética	0,075% (4 semanas)	Chad et al (24)
	0,075% (8semanas)	Capsaicin Study Group (25)
	0,075% (8 semanas)	Scheffer et al (26)
	0,075% (8 semanas)	Tandan et al (28)
	0,075% (8 semanas)	Tandan et al (29)
	0,075% (8 semanas)	Capsaicin Study Group (30)
Dolor neuropático asociado al sida	0,075% (4 semanas)	Paice et al (39)
Neuralgia del trigémino	0,025% (4 semanas)	Epstein and Marcoe (43)
Síndrome doloroso postmastectomía	0,025% (4 semanas)	Watson et al (48)
	0,075% (6 semanas)	Watson et al (49)
	0,025% (8 semanas)	Dini et al (50)
Dolor complejo regional	0,025% (3 semanas)	Cashire and Snyder (51)

FIGURA 31 ESTUDIOS SOBRE DOSIS DE CAPSAICINA SEGÚN PATOLOGÍA (263)

La capsaicina es un polvo insoluble en agua que se comercializa en crema que contiene un 0,075% de principio activo para su aplicación en dolores neuropáticos con síntomas de hiperalgesia al pinchazo, hiperalgesia mecánica y térmica, así como el dolor urente continuo. Por ello está indicada principalmente en la neuralgia postherpética y neuropatía diabética (244) (240). El porcentaje de capsaicina que se debe utilizar depende del síndrome a tratar.

La frecuencia de administración es 4-5 veces al día durante aproximadamente 4-6 semanas, siempre acompañando a algún otro tipo de analgésico y nunca en monoterapia, ya que su eficacia en ese caso no está demostrada. (263)

Actualmente se encuentran en desarrollo parches de aplicación transdérmica con capsaicina para el tratamiento del dolor neuropático (NGX-4010). Los parches contienen una elevada dosis de capsaicina: 640 μ /cm², que corresponde con una concentración del 8%, y son bien tolerados por los pacientes de los ensayos con pocos efectos adversos. El parche de capsaicina se encuentra comercializado en diversos países de la Unión Europea a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) bajo el nombre de Qutenza[®], con indicación en neuralgia postherpética (264).

Se está estudiando la posible utilidad de la capsaicina en el tratamiento de la fibromialgia, aunque por ahora no se ha llegado a ninguna conclusión positiva. (265)

La cafeína puede utilizarse en la terapia antiálgica ya que bloquea receptores adenosínicos. La adenosina es un neurotransmisor cuya administración despolariza un grupo de neuronas espinales que reciben fibras C y A delta reduciendo la actividad nociceptiva en las terminaciones sensoriales, y junto a otra serie de respuestas finalmente llega a producir cierta analgesia. Además tiene acción vasoconstrictora de los vasos cerebrales, lo que la convierte en un fármaco útil en migrañas (240). Siempre se utiliza en politerapia como coadyuvante, asociado a ergotamina para las migrañas y a los AINEs para el dolor agudo/crónico. Uno de los dolores de cabeza en los que la cafeína constituye tratamiento de primera línea es el síndrome de cefalea hípica, cefalea característica que interrumpe el sueño, predominantemente en pacientes mayores de 50 años. Al tratarse de una enfermedad poco frecuente no existe un tratamiento farmacológico específico claro; inicialmente los pacientes eran tratados con litio con el problema de los efectos adversos que éste presenta; aunque los últimos estudios apuntan la importancia del uso de la cafeína en estos pacientes, y al contrario de lo que cabría pensar no produce alteraciones del sueño (266) (267).

La administración de dosis bajas de cafeína junto con otros analgésicos como el paracetamol, la amitriptilina o la oxcarbamazepina inhibe la nocicepción. Hay estudios que demuestran su papel adyuvante en la analgesia, así como un cierto grado de analgesia intrínseca propia, aunque no se han obtenido los mismos resultados en el tratamiento del dolor postoperatorio (268).

Los cannabinoides constituyen una nueva línea de investigación para obtener nuevos analgésicos. Actualmente no están comercializados en España,

aunque sí se pueden solicitar como uso compasivo y hay en marcha varios ensayos para comprobar su utilidad terapéutica. Su mecanismo de acción es complejo y resulta de su interacción con receptores cannabionoides (CB) y vaniloides situados en las principales vías de transmisión nociceptiva, disminución de niveles de GLU e inhibición de la liberación de calcio; todo esto provoca una modulación específica de neuronas implicadas en el dolor neuropático. Especialmente importante es su acción analgésica en el dolor neuropático por cáncer y en neuropatía por quimioterapia ya que además presentan acción antiemética frente a las náuseas inducidas por los fármacos antineoplásicos. También cabe destacar la potenciación de los efectos opioides, con los que presentan acción sinérgica y disminuyen su tolerancia. Los estudios se centran en separar los efectos analgésicos de los cannabinoides de su carácter cannabimimético, de los elementos que los predisponen para su uso lúdico (269). Estudios recientes han descubierto que el acetoaminofén se degrada en el organismo a anandamida, un endocannabinoide, y es probable que la acción antipirética y analgésica del paracetamol se deba en parte a la interacción de ese metabolito con receptores cannabinoides (270).

El conocimiento de la estructura química de los fitocannabinoides ha permitido desarrollar sintéticamente en los últimos años numerosos principios activos relacionados con el sistema endocannabinoide:

- Nabilona: sintetizado a partir del Δ^9 -THC, está indicado para el tratamiento antiemético en pacientes con administración de quimioterapia neoplásica. Se encuentra comercializado en Inglaterra bajo el nombre de Cesamet[®].
- Dronabinol: Registrado por la FDA en EEUU como Marinol[®], está indicado tanto como antiemético secundario a quimioterapia neoplásica como para el síndrome de anorexia caquexia en pacientes con cáncer terminal o VIH.

<i>Situación clínica</i>	<i>Comentarios</i>
Emesis asociada a quimioterapia	Dronabinol y nabilona están autorizados para esta indicación en EE.UU. y Reino Unido, respectivamente.
Anorexia en pacientes con infección por VIH	Dronabinol está autorizado en EE.UU. para esta indicación.
Esclerosis múltiple y espasticidad muscular	En dos estudios controlados con THC, otro con nabilona y en otro con cannabis fumado, realizados en pacientes con esclerosis múltiple se han observado mejoras en cuanto a la espasticidad y temblor.
Enfermedad de Parkinson y alteraciones del movimiento	En un estudio realizado sobre un escaso número de pacientes con enfermedad de Parkinson, el cannabis se mostró poco eficaz para disminuir el temblor. En dos estudios –con deficiencias metodológicas– cannabidiol se mostró moderadamente eficaz para controlar las alteraciones de movimiento distónico.
Dolor	Algunos estudios –realizados sobre un escaso número de pacientes– muestran una eficacia del THC similar a codeína. Existen otras evidencias sobre la utilidad de los cannabinoides en el tratamiento del dolor.
Traumatismo encefálico	Dexabinol ha mostrado resultados favorables en cuanto a disminuir la presión intracraneal, en pacientes con trauma e isquemia cerebral, en estudios clínicos en fase I.
Síndrome de Tourette	Las observaciones de un escaso número de pacientes asocian el fumar cannabis con la disminución de sus tics motores y vocales. Este efecto también se observó en un estudio abierto realizado con THC.
Glaucoma	Se ha observado que fumar cannabis reduce la presión intraocular alrededor de un 45%; el tratamiento no se considera aceptable, mientras no se desarrolle un derivado no psicoactivo.

FIGURA 32 PRINCIPALES USOS TERAPÉUTICOS DEL CANNABIS Y DERIVADOS. (271)

Debido a las características de las plantas de las que se extraen los fitocannabinoides y al uso lúdico que se les da resulta extremadamente complejo la comercialización y la aprobación de fármacos derivados del Δ^9 -THC. Actualmente existen diversas universidades y grupos de trabajo que estudian múltiples posibles usos terapéuticos: para tratamiento del dolor crónico, para tratamiento del alzheimer, para mejorar el tono y la coordinación motora, esclerosis múltiple, glaucoma, problemas cerebrovasculares, asma, epilepsia y posible acción antitumoral, pero el problema del desarrollo de ensayos clínicos son tanto legales (el cannabis es una droga de abuso) como logísticos con problemas en la fabricación y en la obtención de extractos con buena biodisponibilidad Centro andaluz de documentación e información de medicamentos CADIME (271).

Sobre si el cannabis es una droga de abuso que produce dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia, hay estudios contradictorios publicados en la última década. En modelos animales sobre la autoadministración y el condicionamiento preferencial se demuestra una mayor autoadministración de los animales con sustancias como el cannabis frente a placebo, lo que lleva a la conclusión de que el cannabis sí es una droga de abuso (272) (273) (274). Sin embargo, también hay estudios que demuestran lo contrario al no conseguirse la autoadministración (275). Los últimos estudios apuntan a que el sistema endocannabinoide forma parte del circuito neuronal de recompensa dopaminérgico que interviene en los efectos reforzantes de las drogas de abuso y sus derivados son sustancias que producen dependencia y tolerancia. Con respecto al posible síndrome de abstinencia originado por la retirada brusca de cannabinoides, parece estar claro que con algunas sustancias se genera un síndrome de abstinencia, aunque resulta difícil de valorar al ser sustancias muy lipófilas que se acumulan en tejidos grasos y se eliminan muy lentamente del organismo.

El uso de la toxina botulínica (Botox[®], Dysport[®], Xeomin[®]) en el tratamiento del dolor neuropático como uso compasivo está ampliamente extendido en las unidades de dolor de los hospitales españoles. Se utiliza en el síndrome de dolor miofascial (SDM) y en cefaleas crónicas. La toxina botulínica inhibe la liberación de la acetilcolina provocando una denervación química irreversible localizada, que permite la relajación de la contractura muscular paulatinamente. A pesar de que la denervación es irreversible la toxina botulínica permite una reinervación funcional, con la plasticidad y creación de nuevas placas motoras y la recuperación de la función neuromuscular. Precisamente debida a esta recuperación el efecto de la toxina botulínica es breve en el tiempo y ha de repetirse su administración cada cierto tiempo.

La neostigmina administrada por vía raquídea inhibe la colinesterasa, es analgésica aunque la incidencia de sedación, náuseas y vómitos limitan su utilidad clínica.

El neprofam es un analgésico central que se utiliza en cirugía desde el año 1975. En revisiones sistemáticas se ha comprobado una potencia similar a los AINEs, pero no están completamente aclarados los efectos secundarios.

El empleo de nicotina en diversas formas reduce la escala de dolor pero no parece que se disminuya el consumo de otros analgésicos. (276)

Existen pocos informes, y además contradictorios sobre la utilidad del magnesio en el tratamiento del dolor postoperatorio.

La melanotonina se ha encontrado beneficiosa en premedicación de pacientes con diversos procedimientos de anestesia regional. (277)

1.8.3.4 Formas de administración de la analgesia perioperatoria

a. Analgesia sistémica

ANALGESIA ORAL

La gran mayoría de AINEs tiene formulaciones orales tan eficaces como otras posibles vías; lo mismo ocurre con el paracetamol y otros muchos analgésicos no opioides.

Entre los morfínicos del derivado semisintético oximorfona se aprobó su formulación oral en el año 2006. Es mucho más potente que la morfina y específico para los receptores μ espinales y supraespinales. El máximo efecto analgésico se produce a la hora de su administración y los efectos secundarios son moderados (278).

La morfina oral tiene mucha menor eficacia que en otras formas de administración pero en determinadas circunstancias es interesante. (147)

En cirugía ambulatoria la analgesia oral es fundamental y en cirugías mayores en pacientes hospitalizados se suelen reemplazar los analgésicos intravenosos por orales pasadas las primeras 24 a 48 horas. (279)

SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Se ha utilizado esta forma con éxito diverso con la nicotina. Más interesante es una formulación preprogramada de fentanilo HCl iontoforético que ha demostrado una eficacia similar al fentanilo intravenoso y carece del inconveniente de prurito mediado por la liberación de histamina. Este sistema tiene la gran ventaja de que no limita la movilidad del paciente y que no es invasivo, pero al estar preprogramado la dosis que se libera no se puede modificar en circunstancias especiales. Se dispone de varios estudios controlados y se piensa que en el futuro estos sistemas sean más numerosos (211).

Otros sistemas no invasivos de analgesia, la rectal, o la mucosa incluida la intranasal tienen mucha menos aplicación en la práctica de la cirugía mayor. (280)

ANALGESIA INTRAVENOSA

Opioides, AINEs y otros muchos analgésicos se han utilizado y se siguen utilizando en bolo.

En la actualidad tiene más internos la administración a demanda controlada por el paciente, PCA (patient controlled analgesia). Esta modalidad se introdujo en el año 1968 con el fin de evaluar la respuesta a la morfina intravenosa. La primera máquina de perfusión se empleó en el año 1971 y en la actualidad esta modalidad es ubicua. (281) (282) (283)



FIGURA 33 BOMBA DE PCA DE LA FJD

La base de la PCA es que se establece un feedback negativo al administrar la medicación cuando el paciente aprecia dolor y teóricamente los efectos secundarios se deben de reducir. PCA es el método estándar para la analgesia equilibrada con multifármacos. Existen varios modos de administración, los más comunes, a demanda y continuo más a demanda; las máquinas actuales tienen ambas posibilidades (284).

b. Analgesia regional

En este procedimiento se utilizan anestésicos locales tipo lidocaína (que bloquea los canales de sodio e inhibe a los nociceptores). Se emplean dos vías diferentes, el bloqueo de los nervios periféricos con inyección neural o perineural y la analgesia epidural, y en determinadas ocasiones el uso tópico en aerosol o cremas tiene probada su capacidad anestésica.

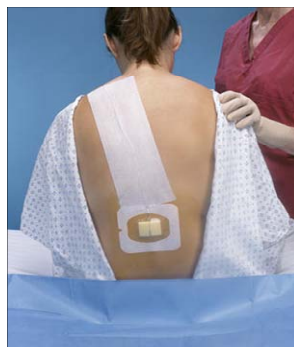


FIGURA 34 PROTECCIÓN DEL CATETER EPIDURAL

En el bloqueo de los nervios periféricos lo habitual es una dosis única aunque en Europa se está utilizando la perfusión continua en cirugía ortopédica que se prolonga más allá del alta del paciente y la administración a demanda con PCA. (285)

En la analgesia epidural también se utilizan sistemas de liberación a demanda (PCEA) y como es lógico el éxito depende de la correcta colocación del catéter. En este método además de los anestésicos locales se suelen utilizar opioides neuroaxiales hidrofílicos tipo morfina o lipofílicos tipo fentanilo y es menos frecuente asociar coadyuvantes como la clonidina, epinefrina o ketamina (63).

c. Analgesia periférica

La infiltración de la herida quirúrgica con una dosis única de anestésicos locales ha demostrado ser eficaz hasta 24 horas después de la aplicación.

También se utiliza la instilación continua con catéteres subfasciales y con este método se ha constatado que es frecuente la colonización del catéter aunque no se ha documentado aumento en el desarrollo de infección clínica; se estudia complementar la técnica con adyuvantes.

La infiltración preincisional de las puertas de la laparoscopia no ha proporcionado hasta la fecha resultados claros.

Los analgésicos intraarticulares son eficaces pero por esta vía no se puede excluir categóricamente que en su acción intervenga un efecto sistémico.

La analgesia intracavitaria se utiliza fundamentalmente en la cavidad pleural, recientemente también en algunas cirugías laparoscópicas en donde la absorción de los fármacos se encuentra favorecida. En estos casos hay que estar alerta por una posible depresión respiratoria (70).

Los bloqueos paravertebrales en cirugía torácica, antiguos, se han revisado y existe controversia no resuelta sobre los regímenes y formas de administración (286): existen comunicaciones anecdóticas sobre la eficacia analgésica de estos métodos (287).

d. Estudios comparativos

Disponemos de un número importante de revisiones sistemáticas acerca de las ventajas e inconvenientes de los métodos enumerados. También sobre su impacto en la recuperación integral de los pacientes pero por el momento no está demostrado fehacientemente que la mejoría en la analgesia se asocie con una mejor evolución clínica (288).

Parece probable que la analgesia neuroaxial disminuye la morbilidad cardiorrespiratoria de los opioides cuando se compara con su administración sistémica. En cirugía digestiva se ha comprobado que se presenta un número menor de dehiscencias. Los beneficios sobre la incidencia de coagulopatía, disfunción cognitiva y respuesta inmune son menos constantes. Existen

complicaciones específicas del catéter epidural, migraciones no infrecuentes y riesgo de hemorragia (hematoma espinal) en la retirada del catéter en pacientes anticoagulados (77).

Se han analizado los recursos necesarios y los fallos comparativos entre la PCA y la analgesia epidural. La PCA requiere numerosos recursos pues son precisos 125 pasos en cuya elaboración participan seis miembros staff y son posibles errores en la programación de la bomba que impactan de forma negativa en la morbilidad. En la analgesia epidural se constata un mayor número de “gaps” analgésicos y de fallos procesuales (289).

La analgesia epidural es superior a la sistémica en lo referente al tránsito digestivo, menor incidencia de íleo, mejor vaciamiento gástrico, mejor absorción y menor incidencia de náuseas y vómitos con efecto analgésico similar. (290)

En otros metanálisis se destaca una mejor analgesia con epidural continua comparada con PCA sistémica pero se constata una mayor incidencia de prurito. (291)

En ancianos operados por tumores colorrectales y con PCEA se ha comprobado un menor consumo de morfínicos y mayor grado de analgesia aunque el curso postoperatorio global no presenta modificaciones relevantes. (292)

1.8.3.5 Analgesia anticipada

Este método se basa en el concepto de que se podrían evitar los cambios debidos a la lesión tisular y su repercusión fisiopatológica en el desarrollo del dolor si se utilizan fármacos neutralizantes por diferentes vías antes de que eso suceda. Existen pruebas experimentales en animales que resultan convincentes pero el traslado a la clínica humana no es tan claro.

La idea y el concepto son antiguos. Crile en el año 1913 propuso utilizar bloqueo regional, además de la anestesia, para evitar los impulsos nociceptivos generados durante la intervención. En esencia se trata de iniciar el tratamiento analgésico antes del comienzo de la intervención quirúrgica y que permanezca operativo durante toda su duración con el fin de neutralizar la sensibilización central. Tiene una finalidad preventiva y protectora.

Existe una cierta confusión y disparidad en cuanto a terminología y definiciones, lo que ocasiona dificultades metodológicas cuando se realizan estudios comparativos y metanálisis. La definición más amplia es la más aceptada y hace referencia al tratamiento encaminado a prevenir la sensibilización central que comienza antes de la intervención, y se mantiene durante la cirugía y el postoperatorio inicial. Esta definición lleva implícito el concepto de que el dolor quirúrgico es un “dolor patológico”, más intenso, irradiado y desencadenado por estímulos de menor intensidad que el “dolor fisiológico” (293). De esto se deriva el que la aplicación preoperatoria de un fármaco antiinflamatorio y analgésico tenga pocas probabilidades de resultar

eficaz y probablemente habría que recurrir a fármacos considerados antihiperálgicos tipo gabapentina e inhibidores de los NMDA asociados a bloqueo neural (63).

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha han confirmado que el dolor quirúrgico con bastante frecuencia, entre el 10 y el 50%, es persistente debido a la dominancia de factores neuropáticos o inflamatorios en lo que influyen algunos factores el mas relevante la edad avanzada (13) (294). Sin embargo la administración preoperatoria de AINEs, opioides, antagonistas NMDA, analgesia epidural o bloqueos periféricos, ha fracasado para evidenciar que fueran eficaces para disminuir la intensidad del dolor postoperatorio o para reducir la necesidad de analgésicos suplementarios. A pesar de la sólida base teórica de la analgesia anticipada es preciso buscar nuevos enfoques, probablemente multimodales y son necesarios nuevos estudios en este sentido (DAHL-2).

Repercusiones remotas de las intervenciones quirúrgicas como el efecto promotor de metástasis en las enfermedades neoplásicas, mediado por células NK y respuesta mitogénica de linfocitos, se ha estudiado experimentalmente en animales a los que se operaba con analgesia anticipada; deduciéndose que esa respuesta se inhibe en gran medida. (295)

1.8.3.6 Analgesia multimodal

La analgesia multimodal o balanceada se propuso hace quince años. El concepto consiste en utilizar dos agentes diferentes por la misma vía o por dos vías distintas de administración como enfoque sistemático en la analgesia postoperatoria. Los agentes utilizados tienen asimismo diferente mecanismo de acción. Se pretende con este enfoque aumentar la eficacia analgésica y reducir los efectos adversos. Entre otros, la guía práctica americana recomienda este método (69). La literatura apoya la estrategia multimodal aunque los estudios por el momento se consideran insuficientes.

Se puede combinar la vía epidural con opioides o anestésicos locales y clonidina, con analgesia sistémica, intravenosa, intramuscular, transdérmica o subcutánea, con opioides, ketamina, AINEs, inhibidores COX 2 o paracetamol.

Siempre que sea posible se recomienda bloqueo regional y antiinflamatorio más un analgésico que actúe a nivel central. (296)

Como no está demostrado que los resultados clínicos sean claramente mejores se tiende a programas individualizados en el amplio marco del tratamiento multidisciplinar durante la convalecencia. (297) (298)

Debido a la controversia que existe se ha sugerido que el tratamiento multimodal y otros tratamientos perioperatorios carecen de un diseño uniforme, pues muchos de los problemas sobre tópicos importantes no se pueden resolver con las revisiones sistemáticas que se han hecho. (299)

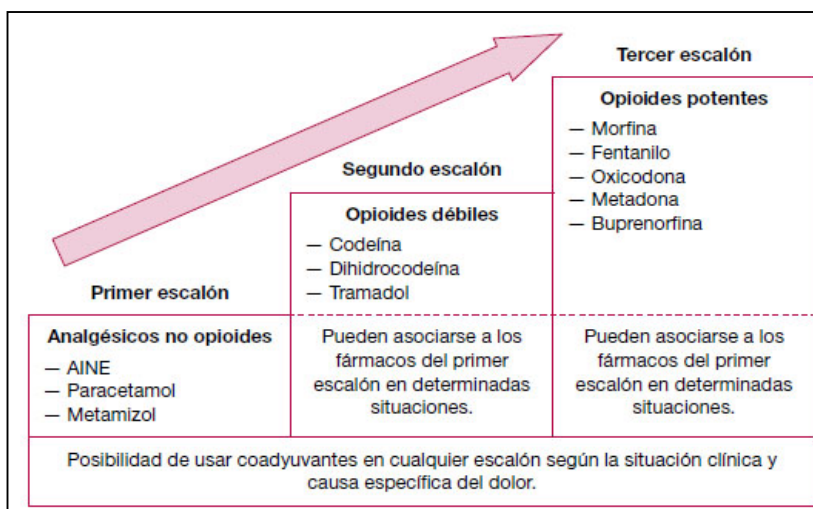


FIGURA 35 FÁRMACOS RECOMENDADOS EN LOS DISTINTOS ESCALONES DEL DOLOR

La escalera analgésica de la OMS ha sido adaptada para sugerir las pautas generales de analgesia balanceada aplicables a los diversos procedimientos quirúrgicos.

1.8.4 Estrategias no farmacológicas

La teoría de la acupuntura consiste en armonizar el yin, el yang y el qi buscando un equilibrio que fomenta el estado de salud. Hay varios estudios randomizados que abogan por este método como adjunto en el tratamiento perioperatorio. (300) (301)

Las *técnicas psicológicas* han recibido poca atención a pesar de informes claros sobre su utilidad en el campo de la medicina deportiva (302). Desde hace tiempo se conoce el efecto beneficioso del cuidado “psico-educacional” en la recuperación quirúrgica (303), pero a pesar de ello se utiliza con poca frecuencia.

En *otros tratamientos* no farmacológicos a considerar son los métodos físicos del tipo de la neuroestimulación transcutánea, regional, medular o central; las inyecciones espinales de esteroides (304) y de ozono (305) (306); y los métodos quirúrgicos ablativos o funcionales y técnicas psicocorporales. Estos métodos de diferente eficacia tienen aplicación en casos muy específicos de dolor neuropático (307).

2 Objetivos

2 Objetivos

1. Estudiar las pautas de analgesia postoperatoria que se utilizan en tres hospitales universitarios de la Comunidad de Madrid, con distintos modelos de gestión económica.
2. Analizar la estructura y funcionamiento, así como la autonomía o dependencia de las diferentes unidades del dolor en cada uno de los hospitales estudiados.
3. Analizar las diferencias o coincidencias que se detecten tanto sobre el tipo de fármacos utilizados como sobre las vías de administración, con atención preferente a los fármacos opioides y sus derivados.
4. Examinar el tiempo que se mantienen los enfermos controlados por la unidad del dolor. Analizar los parámetros que se utilizan para valorar la intensidad y la respuesta al tratamiento del dolor postoperatorio.
5. Investigar la existencia de protocolos y el grado de cumplimiento de las estrategias que se diseñan, lo mismo que la homogeneidad o diferencias en los tres hospitales estudiados.
6. Identificar las reacciones adversas, complicaciones técnicas y efectos secundarios del tratamiento analgésico empleado.
7. Hallar el posible impacto del tratamiento del dolor en la estancia hospitalaria de los pacientes.

3

Material y método

3 Material y método

Se realiza un estudio analítico retrospectivo aleatorio de cohortes sobre el uso de analgesia postoperatoria en un grupo de 300 pacientes intervenidos quirúrgicamente durante los años 2009 y 2010 en tres hospitales de la Comunidad de Madrid, diferentes en cuanto a tamaño, nivel y tipo de gestión:

- El Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) tiene 450 camas de hospitalización con gestión pública y autónoma desde su creación.
- El Hospital Clínica de la Concepción de la Fundación Jiménez Díaz (FJD) de 550 camas, gestión privada y concierto sustitutorio con la sanidad pública.
- El Hospital Universitario de Móstoles (HUM) de segundo nivel, dispone de 365 camas y está integrado en la red sanitaria pública de la comunidad.

Se ha accedido a la documentación clínica de 100 pacientes de cada hospital, operados en cuatro servicios quirúrgicos diferentes (cirugía ortopédica, urología, ginecología y cirugía digestiva) existentes en los tres hospitales, con 25 pacientes de cada especialidad.

De esta forma quedan constituidos 3 grupos de estudio, uno en cada centro hospitalario, con 4 subgrupos en cada uno de ellos según la disciplina quirúrgica.

3.1 Selección de pacientes

Se ha **excluido** la cirugía mínimamente invasiva, la cirugía de urgencia, de corta estancia, ambulatoria y cirugía pediátrica.

Se han **seleccionado** procedimientos quirúrgicos que a priori fueran especialmente dolorosos según la aceptación general y demandantes de importante analgesia postoperatoria. Se ha procurado que los procedimientos seleccionados fueran lo mas homogéneos posible en los tres centros y en las cuatro especialidades.

La serie queda configurada:

	<i>Traumatología</i>	<i>Urología</i>	<i>Ginecología</i>	<i>Cirugía general</i>	<i>TOTAL</i>
<i>HUFA</i>	25	25	25	25	100
<i>FJD</i>	25	25	25	25	100
<i>HUM</i>	25	25	25	25	100
<i>TOTAL</i>	75	75	75	75	300

TABLA 6

En lo que concierne a las intervenciones quirúrgicas, se han incluido los siguientes procesos:

Prótesis total de rodilla	75
Histerectomía simple	34
Histerectomía y doble anexectomía	41
Aislada	17
Con linfadenectomía o procedimientos más extensos	24
Resección de colon (RAB/APP)	38
Resección de colon	15
Gastrectomía	12
Duodenopancreatectomía	10
Nefrectomía	43
Cirugía de la celda vesico-prostática	32

TABLA 7

En lo que concierne al proceso que motivó la cirugía, fue patología oncológica en 151 casos (50.3%), patología benigna en 132 (44%) y no consta en 17 casos.

La inclusión de los pacientes se hizo de una forma completamente aleatoria para lo que utilizamos las fichas de las tres unidades del dolor que están almacenadas de una forma cronológica. Este método puso de manifiesto una limitación esperada y era que en dos especialidades, Urología y Cirugía del Aparato Digestivo, no fue posible reunir en los tres hospitales una serie homogénea en cuanto a procedimientos quirúrgicos en un mismo periodo cronológico, por lo que hubo que ampliar el tiempo de la actividad quirúrgica inicialmente acotado al año 2009 a los primeros meses de 2010.

3.2 Estudios y análisis de la serie global

- Total de pacientes: 300.
- Variables estudiadas: 10:
 - Datos de filiación: edad y sexo.
 - Antecedentes personales.
 - Riesgo anestésico: ASA.
 - Tipo de intervención quirúrgica.
 - Analgesia postoperatoria utilizada.
 - Tiempo de permanencia bajo control de UDA.
 - Control de la eficacia del tratamiento analgésico.
 - Efectos secundarios derivados del tratamiento analgésico.

- Complicaciones de la cirugía.
- Estancia hospitalaria.

3.3 Descripción de las variables analizadas

3.3.1 Datos de filiación

Numero de historia clínica, edad y sexo.

3.3.2 Grado de riesgo anestésico: ASA

El sistema de valoración del riesgo anestésico ha sido el mismo en los tres hospitales: el sistema ASA es el método desarrollado por la American Society of Anesthesiologists, que utiliza una escala de evaluación de cinco puntos sobre el estado físico preoperatorio de los pacientes, lo que permite una estadificación del riesgo anestésico en cuanto a morbilidad y mortalidad. La escala ASA se tipifica numéricamente de 1 a 5.

3.3.3 Antecedentes personales

Antecedentes patológicos, recogiendo solamente los más influyentes sobre la analgesia: cardiopatía, enfermedad respiratoria inavalidante, toma de analgésicos mayores continuada en el preoperatorio y estado psicológico de los pacientes.

3.3.4 Tipo de intervención quirúrgica

Tipo de cirugía incluyendo diagnóstico nosológico, diferenciando patología maligna o benigna y complejidad del procedimiento quirúrgico concreto.

3.3.5 Analgesia postoperatoria

Esta variable la describimos con mayor detalle puesto que constituye el núcleo principal del estudio.

Los tres hospitales cuentan con **Unidad de Dolor Agudo (UDA)** dependientes en los tres casos del Servicio de Anestesiología. Se ha analizado en cada uno de los tres hospitales las pautas de tratamiento analgésico durante el postoperatorio inicial.

QUÉ SE HACE, QUÉ FÁRMACOS SE EMPLEAN Y POR QUÉ VÍAS

3.3.5.1 Qué se hace. Estructura y funcionamiento de las unidades del dolor

La prescripción del tratamiento analgésico postoperatorio depende del anestesiólogo que estuvo en la intervención, pero en los tres hospitales es la UDA la encargada del control, seguimiento y modificación en caso de que sea necesario del tratamiento analgésico, desde que el paciente sale de la unidad de reanimación anestésica hasta que es dado de alta en planta por la propia unidad del dolor.

Disponen de fichas no informatizadas o de programas de seguimiento informatizado (según el centro) en las que se anota el seguimiento de los pacientes en relación específica al tratamiento del dolor.

- En la FJD la unidad no es autónoma, tiene dos anestesiólogos dedicados en forma preferente al tratamiento del dolor con consulta específica y disponibilidad de quirófanos semanales para tratamientos intervencionistas fundamentalmente ambulatorios dentro de la programación de todo el bloque quirúrgico; una enfermera compatibiliza su trabajo habitual con la visita de los pacientes quirúrgicos ingresados (entre 10 y 13,30) a quienes se indicó tratamiento analgésico por el anestesiólogo encargado de la intervención. El personal de guardia se encarga de la asistencia las 24 horas.
- En el HUM la unidad es autónoma y tiene dos anestesiólogos de plantilla y otros tres variables, con dos enfermeras y una auxiliar fijas. También tienen consulta específica diaria y disponibilidad de quirófanos para tratamientos intervencionistas, contemplada en la programación hospitalaria del bloque quirúrgico.
- En HUFA la unidad es autónoma. Tiene dotación propia de recursos humanos: tres anestesistas, dos enfermeras y un auxiliar de enfermería. La consulta específica del dolor es diaria y disponen también de dotación de quirófanos para los tratamientos intervencionistas

3.3.5.2 Qué fármacos se emplean

Participación del servicio de farmacia preparando las mezclas analgésicas que se van a utilizar.

Los Servicios de Farmacia de cada Hospital son los encargados de preparar las mezclas analgésicas que se administran por vía endovenosa o por vía espinal. Sólomente los bloqueos de nervio periférico los prepara el anestesiólogo o la enfermera de anestesia.

La elaboración de preparaciones analgésicas en los tres hospitales se lleva a cabo mediante un procedimiento normalizado de trabajo específico para mezclas estériles, ya que dicho proceso se realiza en campana de flujo laminar horizontal del servicio de farmacia. Esta campana es una estructura que permite mantener un área libre de partículas en condiciones de esterilidad, lo que se consigue mediante un dispositivo mecánico que fuerza el paso del aire a través de un filtro de gran superficie (filtro HEPA) situado en la pared frontal y que con una eficiencia del 99.999 % retiene las partículas por debajo de un cierto calibre ($<0.2 \mu\text{m}$). El flujo del aire generado es unidireccional y se mueve a través de líneas horizontales, desde la parte posterior del equipo hacia el operador, con lo que se protege a la preparación o mezcla del operador.

- En el servicio de farmacia del **HUFA** se realizan diariamente como soluciones analgésicas de stock varios tipos de mezclas, de las cuales dos son de interés en el presente estudio, la solución analgésica Morfi-1 empleada para la perfusión endovenosa y la solución analgésica Bufe-2 empleada para la analgesia por catéter epidural.

Solución analgésica Morfi-1. Esta mezcla se denomina así ya que contiene morfina en concentración 1 mg/mL. La solución Morfi-1 se elabora a partir:

- Morfina clorhidrato al 4% ampollas de 10 mL. Estas ampollas contienen morfina en una concentración de 40 mg/mL. Por tanto, según los cálculos cada bolsa de 50 mL de solución contiene 1.25 mL para obtener finalmente una bolsa con 50 mg de morfina en 50 mL de suero fisiológico.
- Cloruro sódico 0.9% viaflo (bolsa) de 50 mL: de cada bolsa se extraen 8.25 mL de suero fisiológico y se desechan, de modo que a continuación se pueda introducir la cantidad de morfina al 4% citada anteriormente a través de un filtro que impide el paso de posibles partículas de vidrio originadas al romper la ampolla de morfina (filtro de 0.8)
- Una vez mezclados los productos, se homogeniza la mezcla, se etiqueta con el nombre de “solución morfi-1” la bolsa de la mezcla y se guarda bajo refrigeración hasta el momento de dispensación. Esta mezcla tendrá un periodo de validez o caducidad de 30 días, y tendrá que estar protegida de la luz por una bolsa fotoprotectora.

Solución Bufe-2. En este caso la mezcla analgésica contiene bupivacaína y fentanilo, este último en una concentración de 2 $\mu\text{g/mL}$. Esta mezcla se utilizará para el tratamiento del dolor postoperatorio a través de catéteres epidurales. La solución Bufe-2 se prepara con:

- Bupivacaína ampollas de 10 mL al 0.5%, de las cuales se utilizan por mezcla 25 mL; con lo que en cada preparación tendremos una cantidad total de bupivacaína de 125 mg en 100 mL de suero fisiológico (= 1.25 mg/mL).

- Fentanest[®] ampollas de 0.15mg/3mL. Para la preparación de una bolsa de Bufo-2 se requieren 4 mL de Fentanest[®], es decir, cada bolsa contiene 0,2 mg de fentanest y da lugar a una preparación con 200 µg en 100 mL (= 2 µg/mL).
- Cloruro sódico 0.9% viaflo (bolsa) de 100 mL: De cada bolsa se extraen 29 mL de fisiológico y se introducen los 25 mL de bupivacaína (no es necesario el filtro al ser las ampollas de plástico) y 4 mL de fentanest[®] a través de un filtro 0.8.
- Se mezclan los productos para homogenizar la mezcla, se etiqueta correctamente y también se guarda en la nevera bajo condiciones de refrigeración, de 2-8°, durante un periodo máximo de 30 días. En este caso no es necesaria la fotoprotección.

Además de estas mezclas estandarizadas y de stock se pueden elaborar soluciones a otras concentraciones diferentes, según las necesidades de cada paciente.

- El servicio de farmacia de **HUM** elabora también distintas soluciones analgésicas de stock, aunque no exactamente con la misma técnica ni con los mismos productos que en el HUFA:

Solución epidural UDA. Mezcla utilizada para el tratamiento de dolor postoperatorio a través de catéter epidural. La elaboración de la mezcla es:

- Chirocane[®] 1.25mg/mL bolsa de 200 mL. La cantidad total de anestésico local por bolsa sería de 250 mg.
- Fentanest[®] ampollas de 0.15mg/3mL. En el caso de esta mezcla analgésica la concentración final de fentanilo es un poco superior que la que se utiliza para los partos en el bloque obstétrico ya que se cargan 9 mL de fentanilo en la bolsa de 200 mL de levobupivacaína a través de un filtro de 0.22 µ. De este modo la concentración final de la mezcla es 0.45 mg/mL de fentanilo, es decir, cada bolsa de 200 mL contiene 450 µg de fentanilo.
- Se mezclan los productos para homogenizar la mezcla, se etiqueta correctamente y también se guarda en la nevera bajo condiciones de refrigeración, de 2-8°.

Solución de morfina 1 mg/mL volumen total de 100 mL. Esta mezcla es en esencia exactamente igual que la que se elabora en el HUFA, aunque de mayor volumen. Para su elaboración partimos de los siguientes productos iniciales:

- Morfina clorhidrato al 2% ampollas de 1 mL. Estas ampollas contienen morfina en una concentración de 20 mg/mL. Por tanto, según los cálculos cada bolsa de 100 mL de solución contiene 5 mL de morfina para obtener una cantidad total de 100 mg/ 100 mL de fisiológico (=1 mg/mL).

- Cloruro sódico 0.9% viaflo (bolsa) de 100 mL: de cada bolsa se extraen 5 mL de suero fisiológico y se desechan, para poder introducir la morfina a través de un filtro de 0.22 μ .
- Una vez mezclados los productos, se homogeniza la mezcla, se etiqueta y se guarda bajo refrigeración hasta el momento de dispensación.

Además de estas mezclas estándares realizadas en el servicio de farmacia en el HUM es frecuente la preparación por parte del anestesista de una mezcla con morfina y desketoprofeno, que se prepara a partir de la solución de morfina 1mg/mL que elabora el servicio de farmacia junto con ampollas de desketoprofeno (Enantyum[®] 50mg/2mL), que se introducen directamente en la bolsa de perfusión del opioide. El número de ampollas empleadas suele ser de 6 ampollas (300 mg.) para una mezcla de infusión de 48 horas. Esta asociación de mórfico + desketoprofeno se ha utilizado en 25 pacientes del total de la serie (8,3%), todos ellos pertenecientes al grupo del HUM.

Para el *bloqueo nervioso* (que en nuestra serie se ha empleado mayoritariamente en HUM) se utiliza una mezcla de un total de 300cc de Ropivacaína al 0,20 o 0,15% (lo prepara el anestesista o la enfermera UDA, sin intervención del servicio de farmacia)

- En la **FJD** se prepara de stock desde el servicio de farmacia la solución para infusión epidural en condiciones similares a la metodología indicada en HUFA y en HUM, con dos posibles tipos de fármacos anestésicos locales: levobupivacaína o ropivacaína.

Solución para perfusión epidural. Como en los otros centros el analgésico opioide que contiene esta mezcla es el fentanilo, al que se le añadirá uno de los dos anestésicos locales indicados:

- Fentanest[®] ampollas de 0.15mg/3mL. Se preparan mezclas con una concentración de 1 μ g/mL, generalmente en bolsas de 300 mL de cloruro sódico al 0.9% se incluyen por tanto 300 μ g.
- Chirocane[®] (levobupivacaína) 1.25mg/mL bolsa para la obtención de una concentración de 375 mg/300mL.
- En vez de Chirocane[®] también se puede recurrir al uso de Naropin polyamp (ropivacaína) a una concentración de 450 mg/300mL.

Hasta hace relativamente poco la *solución de morfina* para utilización en infusión endovenosa la preparaba el anestesista o la enfermera generalmente a una concentración de 1 mg/mL en el bloque quirúrgico o en la reanimación, pero actualmente también las prepara el servicio de farmacia de forma estéril en la campana de flujo horizontal.

Para el *bloqueo nervioso* se utiliza ropivacaína al 0.20% al igual que en HUM.

Otros fármacos analgésicos empleados

Aparte del tratamiento analgésico indicado en toda la serie se añadieron otros fármacos en régimen multimodal. La medicación analgésica suplementaria es difícil de averiguar ya que en muchas ocasiones depende de la decisión del personal de enfermería en función de la demanda de los pacientes y no siempre queda registrado. Aunque no es el objeto del estudio, resulta interesante su conocimiento ya que en los tres centros se aplica de manera protocolizada, si bien el grado de cumplimiento de dichos protocolos sea difícil de determinar.

De todos modos se describen los protocolos utilizados en cada centro para la analgesia complementaria.

- En el **HUFA** la prescripción analgésica se realiza mediante protocolos establecidos. Existen 4 protocolos analgésicos diseñados por la UDA para el tratamiento del dolor posquirúrgico. Su denominación se lleva a cabo por letras y a cada letra que se avanza se va aumentando la potencia analgésica suministrada. Los protocolos que interesan en este estudio son los protocolos que se asocian a la infusión por catéter epidural y con la infusión de morfínicos endovenosas.

Protocolo de analgesia C-EPI:

- Solución por catéter epidural Bufo 2 (fisiológico + bupivacaína + fentanilo 2 µg/mL) a un ritmo máximo de 6 mL/min.
- Paracetamol 1 g/6 horas pautado.
- Metamizol 2 g/6 horas alternando pautado.
- Dexketoprofeno 50 mg/8 horas si EVA>5.
- Omeprazol 40 mg/24 horas.

Protocolo de analgesia C-IVA:

- Bomba PCA de morfina con solución Morfi 1 (fisiológico + morfina 1 mg/mL).
- Paracetamol 1 g/6 horas pautado.
- Metamizol 2 g/6 horas alternando pautado.
- Ondansetrón 4 mg/ 8 horas si precisa por náuseas y vómitos.
- Omeprazol 40 mg/24 horas.

Estos protocolos, además de la analgesia, llevan incluidos entre su medicación pautada un inhibidor de la bomba de protones como profilaxis del posible daño gástrico ocasionado por los AINEs. El protocolo C-IVA lleva integrada la posibilidad de administrar ondansetrón en caso de náuseas y vómitos.

A estos protocolos habrá que añadir la medicación habitual del paciente en caso de presentar algún tipo de dolor crónico, y en caso de que entre dicha medicación habitual encontremos opioides como parches de fentanilo o comprimidos de morfina de liberación retardada esto habrá de tenerse en cuenta a la hora de determinar la velocidad

de infusión o los bolos en el caso de la PCA de las soluciones analgésicas opioides parenterales.

- En el **HUM**, existen protocolos de analgesia asociada que contemplan la utilización de paracetamol, metamizol y/o desketoprofeno. De forma esporádica en algunos pacientes con dolor resistente se pueden utilizar otros mórficos de acción inmediata como la petidina que se puede administrar vía subcutánea o intravenosa.
- En la **FJD** en cualquiera de las dos modalidades básicas se suele indicar dolantina según demanda; en un solo paciente del subgrupo de traumatología se pautó gabapentina.

Otras asociaciones analgésicas.

Se han recogido datos de las asociaciones analgésicas registradas (excluyendo la analgesia complementaria pautada por vía sistémica): parches de fentanilo y bloqueos nerviosos asociados como complemento de otros tipos de analgesia.

3.3.5.3 Vías de administración

Se han establecido cuatro grupos en función de la vía de administración:

- Vía de catéter epidural.
- Infusión de analgésicos por vía intravenosa.
- Sucesivas, donde se incluyen aquellos casos en que se utilizó de forma sucesiva primero el catéter epidural y posteriormente la infusión intravenosa.
- Bloqueo de nervios periféricos aislado.

Las técnicas de administración se realizan con bombas de infusión:

- En el HUFA las bombas de administración de la solución epidural Bufo 2 son bombas volumétricas de la marca Ivac® modelo 598 del distribuidor Alaris Medical, permiten la administración de la perfusión hasta un ritmo de 10 mL/min, aunque no se suele superar un máximo de 6 mL/min. Se controla dicha velocidad de perfusión, cuándo se debe aumentar, o cuándo retirar.



Con respecto a las bombas de administración de morfina todas son bombas con PCA incluida que permiten la administración o bien de una perfusión continua únicamente o bien de la perfusión acompañada de bolos con un tiempo de cierre establecido que permite al paciente la autoadministración de bolos de morfina en los

momentos de mayor dolor. Estas bombas también son del distribuidor Alaris Medical y son bombas de infusión con jeringa modelo Ivac® 770.

- En el HUM existen distintos métodos de aplicación de la morfina:
 - Mediante un infusor i.v elastomérico marca Cardiva® que permite la perfusión continua de morfina a un ritmo de $2\text{cc h}^{-1}/48\text{ h}$
 - Mediante PCA modelo Rytmic Plus Palex

La infusión de la solución analgésica epidural para se lleva a cabo mediante la utilización de bombas volumétricas marca Alaris®.

Los bloqueos nerviosos utilizan también infusores elastoméricos Baxter, en estos casos generalmente a un ritmo de $8\text{ cc h}^{-1}/37\text{ h}$

- En FJD la administración de analgesia epidural y la administración de analgesia endovenosa se hace en todos los casos con maquinas de PCA. Las bombas de PCA tanto epidural como intravenosa son Hospira inc. Anesthesia Infusor® con tres posibilidades: sólo bolo; perfusión continua más bolo y dosis de carga activada por el clínico.

3.3.6 Tiempo de permanencia bajo control de UDA

Duración del tratamiento analgésico prescrito, consignando los días que permanece el paciente controlado por la UDA.

3.3.7 Control de la eficacia del tratamiento analgésico

Control de la eficacia del tratamiento analgésico sobre el dolor percibido por los pacientes. Para esto se han utilizado distintas escalas, en la visita diaria por parte de los facultativos o de las enfermeras.

- En dos hospitales (HUFA y HUM) está previsto anotar en la ficha de seguimiento la escala visual/ verbal analógica (EVA) y en el tercer hospital (FJD) se utiliza la visual rating scale (VRS) (equivalente al EVA aunque puntualmente distinta) A efectos de poder hacer el análisis comparativo hemos realizado una equivalencia entre VSR y EVA para homogeneizar los datos de los tres centros.
- El HUFA tiene además previsto registrar el grado de descanso nocturno, bueno o malo, y la posibilidad de anotar el número de horas que duerme el paciente. En la FJD se utiliza también la escala de Andersen. Al no ser utilizadas por los otros centros, estas dos últimas escalas referidas no han podido utilizarse para estudios comparativos.

3.3.8 Efectos secundarios del tratamiento analgésico

Los efectos secundarios de la analgesia se registran de forma separada. También se anotan los fallos de índole técnico del método de analgesia utilizado. El hospital FJD anota sistemáticamente los efectos derivados de la sedación utilizando la escala de Ramsey (al igual que en el apartado anterior esta escala no es utilizada por todos los centros y no se ha usado en estudios comparativos).

3.3.9 Complicaciones de la cirugía

Complicaciones operatorias, sobre todo aquellas que pueden afectar a la estancia hospitalaria.

3.3.10 Estancia hospitalaria

En urología, ginecología y traumatología todos los pacientes ingresaron el día anterior a la intervención. En cirugía del aparato digestivo sucedió lo mismo en todos los enfermos excepto en dos debido a problemas estructurales o a traslado interno desde otros servicios no quirúrgicos.

3.4 Tratamiento de datos

Las variables recogidas en el estudio fueron informatizadas en una hoja de cálculo Excel para posterior análisis estadístico con SPSS 17.00 para Windows.

3.4.1 Estadística descriptiva

Se empleó la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas tras confirmar la normalidad de su distribución con la prueba Kolmogorov-Smirnov. En caso de variables cualitativas se empleó la frecuencia en número absoluto y el porcentaje.

Los análisis realizados fueron los siguientes:

- Análisis descriptivo
 - Descripción de la serie global.
 - Descripción de la serie por especialidades.
 - Descripción de la serie por hospitales.
 - Descripción de la serie por hospitales/especialidades.

3.4.2 Estadística analítica (Comparativa)

Para valorar la posible asociación entre variables cualitativas se empleó la prueba Xi-cuadrado.

La diferencia entre los valores medios de las variables cuantitativas entre distintos grupos de una variable cualitativa se analizó con la prueba de Anova y posterior análisis Post-hoc con técnica de Bonferroni.

En ambos casos el nivel de significación se estableció en un valor de $p < 0.05$.

Para valorar la relación entre dos variables cuantitativas se empleó la R de Pearson.

Los análisis realizados fueron los siguientes:

- Análisis comparativo:
 - Comparativa de la serie global.
 - Comparativa por especialidades.
 - Comparativa por hospitales.

4

Resultados

4 Resultados

4.1 Análisis estadístico descriptivo

4.1.1 Descripción de la serie global

4.1.1.1 Datos de Filiación

Del total de la serie 142 pacientes eran varones (47,3%) y 158 mujeres (52,7) con una edad media de 62,2 años (rango de 19 a 91).

4.1.1.2 Distribución por Hospitales y Especialidad

HOSPITAL	SERVICIO				
	<i>Traumatología</i>	<i>Urología</i>	<i>Ginecología</i>	<i>Cirugía general</i>	TOTAL
<i>HUFA</i>	25	25	25	25	100
<i>FJD</i>	25	25	25	25	100
<i>HUM</i>	25	25	25	25	100
TOTAL	75	75	75	75	300

TABLA 8

4.1.1.3 Riesgo anestésico: ASA

El grado de riesgo anestésico más frecuente fue el ASA II en 151 pacientes (50,3%). La distribución del riesgo ASA en la serie global queda recogida en la siguiente tabla:

ASA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ASA I	38	12,7	13,7	13,7
	ASA II	151	50,3	54,3	68,0
	ASA III	83	27,7	29,9	97,8
	ASA IV	6	2,0	2,2	100,0
	Total	278	92,7	100,0	
Perdidos	ASA desconocido	22	7,3		
Total		300	100,0		

TABLA 9

4.1.1.4 Antecedentes Personales

Del total de la serie la mayor parte de los pacientes (73%) no presentaban antecedentes de interés. De las patologías reseñables la más frecuente fue la enfermedad cardiovascular en 26 pacientes (8,4%). Los pacientes con algún tipo de antecedente que implicase la toma de medicación con efecto analgésico o sobre el SNC fueron 33 (11%).

El conjunto de antecedentes en la serie global queda reflejado en la tabla 10:

Antecedentes personales

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguno	219	73,0	73,0	73,0
enfermedad psiquiátrica	26	8,7	8,7	81,7
fibromialgia	7	2,3	2,3	84,0
enfermedad cardiovascular	26	8,7	8,7	92,7
enfermedad respiratoria	6	2,0	2,0	94,7
alergias a fármacos	10	3,3	3,3	98,0
obesidad	3	1,0	1,0	99,0
EII	1	,3	,3	99,3
diálisis	2	,7	,7	100,0
Total	300	100,0	100,0	

TABLA 10

4.1.1.5 Tipo de intervención quirúrgica

En lo que concierne a las intervenciones quirúrgicas, la serie de manera global queda conformada de la siguiente manera:

Tipo de intervención

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Prótesis total de rodilla	75	25,0	25,0	25,0
Histerectomía simple	32	10,7	10,7	35,7
Histerectomía con doble anexectomía	43	14,3	14,3	50,0
Nefrectomía	43	14,3	14,3	64,3
Cirugía vesicoprostática	32	10,7	10,7	75,0
Resección recto	38	12,7	12,7	87,7
Colectomía	15	5,0	5,0	92,7
Gastrectomía	12	4,0	4,0	96,7
Duodenopancreatectomía	10	3,3	3,3	100,0
Total	300	100,0	100,0	

TABLA 11

En lo que concierne al proceso que motivó la cirugía, fue patología oncológica en 151 caso (50,3%), patología benigna en 132 (44%) y no consta en 17 casos.

4.1.1.6 Analgesia postoperatoria

Nos vamos a referir a los cuatro grupos establecidos en función de la vía de administración, dando por hecho que el tipo de fármacos que de forma estándar se utiliza en cada caso es diferente y ha quedado reflejado en el apartado de material y métodos.

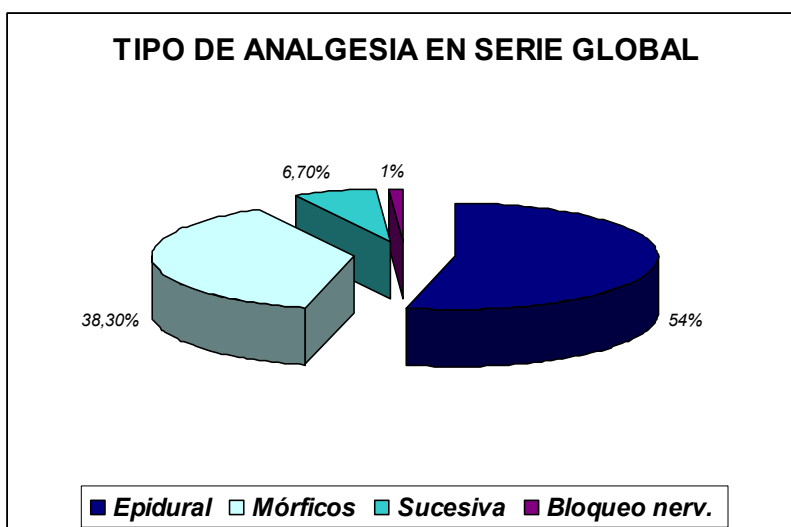
- Se han establecido 4 grandes grupos en función de la vía de administración empleada para la analgesia postoperatoria: catéter epidural, infusión de mórnicos intravenosos, ambas modalidades de forma sucesiva (catéter epidural y posteriormente infusión de mórnicos intravenosos) y bloqueo nervioso aislado.

La incidencia de cada uno de los grupos en la serie global queda recogida en la tabla 12:

Tipo de analgesia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Epidural	162	54,0	54,0	54,0
	Mórnicos iv	115	38,3	38,3	92,3
	Sucesiva	20	6,7	6,7	99,0
	Bloqueo	3	1,0	1,0	100,0
	Total	300	100,0	100,0	

TABLA 12



GRÁFICA 1

- Otras asociaciones analgésicas:

Se han recogido datos de las asociaciones analgésicas registradas (excluyendo la analgesia complementaria pautada por vía sistémica):

- La infusión de morfínicos intravenosa tuvo incluido desketoprofeno en 25 casos (8,3%) de la serie global.
- Se añadió al tratamiento analgésico parches de fentanilo en 3 casos (1%) del total de la serie.
- En 3 casos se asocio bloqueo nervioso, no como analgesia aislada sino asociado a otro tipo de analgesia (epidural, morfínicos intravenosos o sucesivos).

4.1.1.7 Tiempo de permanencia bajo control de UDA

El tiempo medio de permanencia en tratamiento por la unidad del dolor de la serie global fue de 3,47 días (desviación típica de 1,4) con un rango entre 1 y 10.

4.1.1.8 Control de la eficacia del tratamiento analgésico

El EVA registrado el primer día de estancia en UDA fue como valor medio de la serie global de 2,31 (desviación típica de 2,25) con un rango entre 0 y 10.

El EVA registrado el ultimo día de estancia en UDA fue como valor medio de la serie global de 1,55 (desviación típica 1,50) con un rango entre 0 y 7.

4.1.1.9 Efectos secundarios derivados del tratamiento analgésico

El 76,3% de los pacientes no tuvo ninguna complicación relacionada con la analgesia postoperatoria. De los datos recogidos, el efecto secundario más frecuente fueron las nauseas y vómitos en 28 pacientes (9,3%) seguido de las alteraciones del SNC (incluyendo mareos, obnubilación, somnolencia y alucinaciones) en 11 casos (3,6%) y las complicaciones técnicas asociadas a la administración de la analgesia en 10 ocasiones (3,3%).

El registro de todos los efectos secundarios queda referido en la tabla 13:

efectos secundarios

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguno	229	76,3	76,3	76,3
náuseas y vómitos	27	9,0	9,0	85,3
fiebre	5	1,7	1,7	87,0
retención urinaria	3	1,0	1,0	88,0
lumbociática	2	,7	,7	88,7
bloqueo MMII	7	2,3	2,3	91,0
complicaciones técnicas	10	3,3	3,3	94,3
alteraciones del SNC	10	3,3	3,3	97,7
retención urinaria + alteración del SNC	1	,3	,3	98,0
Bloqueo MMII + rash	1	,3	,3	98,3
intolerancia	1	,3	,3	98,7
náuseas, vómitos e hipotensión	1	,3	,3	99,0
cefalea	1	,3	,3	99,3
insuficiencia respiratoria	1	,3	,3	99,7
fiebre + cefalea	1	,3	,3	100,0
Total	300	100,0	100,0	

TABLA 13

4.1.1.10 Complicaciones de la cirugía

Considerada globalmente el 91% de la serie no tuvo ninguna complicación quirúrgica importante. De las complicaciones recogidas la más frecuente fue la infección de la herida 11 casos (3,7%) y la fístula anastomótica en 6 pacientes (1,9%). Fue necesaria reintervención quirúrgica por cualquier motivo en 8 ocasiones (2,7%).

complicaciones de la cirugía

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguna	273	91,0	91,0	91,0
fístula anastomótica	4	1,3	1,3	92,3
fístula reintervenida	1	,3	,3	92,7
infección herida	8	2,7	2,7	95,3
fuga tolerada	1	,3	,3	95,7
absceso	3	1,0	1,0	96,7
reintervención	4	1,3	1,3	98,0
TEP	1	,3	,3	98,3
derrame pleural	1	,3	,3	98,7
shock séptico	1	,3	,3	99,0
infección herida + reintervención	3	1,0	1,0	100,0
Total	300	100,0	100,0	

TABLA 14

4.1.1.11 Estancia hospitalaria

La estancia media hospitalaria de la serie global fue de 11,13 días (desviación típica 10,8%) con un rango entre 2 y 90 días.

4.1.2 Análisis descriptivo por Especialidades

4.1.2.1 Datos de filiación: Edad y sexo

- En traumatología: 65,3% fueron mujeres y 34,7% varones, con una edad media de 70,2 años (rango de 44 a 90).
- En ginecología: 100% fueron mujeres, con una edad media de 50 años (rango 26 a 80).
- En cirugía general: 74,7% fueron hombres y 25,3 mujeres, con edad media de 66 años (rango de 19 a 91).
- En urología: 80% hombres y 20% mujeres, con edad media de 62,7 años (rango 23 a 85).

4.1.2.2 Riesgo anestésico: ASA

En todas las especialidades el nivel ASA mas frecuente fue el ASA II que constituyó el 73,5% de los pacientes de traumatología, el 49,3% de los enfermos de ginecología, el 47,1% de los de cirugía general y el 47,8% de los de urología. El grupo de pacientes con ASA IV fue más numeroso en cirugía con 3 pacientes (4,4%), seguido de ginecología con 2 (2,7%), urología con 1 (1,4%) y ninguno en traumatología.

Los datos del ASA en cada grupo por especialidades se recogen en tabla 15:

ASA

Especialidad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Traumatología	Válidos	ASA I	3	4,0	4,4	4,4
		ASA II	50	66,7	73,5	77,9
		ASA III	15	20,0	22,1	100,0
		Total	68	90,7	100,0	
	Perdidos	ASA desconocido	7	9,3		
	Total		75	100,0		
Ginecología	Válidos	ASA I	25	33,3	34,2	34,2
		ASA II	36	48,0	49,3	83,6
		ASA III	10	13,3	13,7	97,3
		ASA IV	2	2,7	2,7	100,0
		Total	73	97,3	100,0	
	Perdidos	ASA desconocido	2	2,7		
Cirugía general	Válidos	ASA I	4	5,3	5,9	5,9
		ASA II	32	42,7	47,1	52,9
		ASA III	29	38,7	42,6	95,6
		ASA IV	3	4,0	4,4	100,0
		Total	68	90,7	100,0	
	Perdidos	ASA desconocido	7	9,3		
Urología	Válidos	ASA I	6	8,0	8,7	8,7
		ASA II	33	44,0	47,8	56,5
		ASA III	29	38,7	42,0	98,6
		ASA IV	1	1,3	1,4	100,0
		Total	69	92,0	100,0	
	Perdidos	ASA desconocido	6	8,0		
Total			75	100,0		

TABLA 15

4.1.2.3 Antecedentes personales

El antecedente registrado con mayor frecuencia en traumatología y ginecología fue la enfermedad psiquiátrica (incluyendo depresión) que se encontró en 10 de los casos traumatológicos (13,3%) y en 6 de los ginecológicos (8%). Sin embargo en cirugía y en urología fue mas frecuente el antecedente de enfermedad cardiovascular con 9 pacientes en cirugía (12%) y 6 en urología(8%).

La totalidad de los registros se muestra en la tabla 16:

Antecedentes personales

Especialidad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Traumatología	Válidos	ninguno	44	58,7	58,7	58,7
		enfermedad psiquiátrica	10	13,3	13,3	72,0
		fibromialgia	5	6,7	6,7	78,7
		enfermedad cardiovascular	8	10,7	10,7	89,3
		enfermedad respiratoria	1	1,3	1,3	90,7
		alergias a fármacos	6	8,0	8,0	98,7
		obesidad	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Ginecología	Válidos	ninguno	60	80,0	80,0	80,0
		enfermedad psiquiátrica	6	8,0	8,0	88,0
		fibromialgia	2	2,7	2,7	90,7
		enfermedad cardiovascular	3	4,0	4,0	94,7
		alergias a fármacos	1	1,3	1,3	96,0
		obesidad	2	2,7	2,7	98,7
		EII	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Cirugía general	Válidos	ninguno	55	73,3	73,3	73,3
		enfermedad psiquiátrica	8	10,7	10,7	84,0
		enfermedad cardiovascular	9	12,0	12,0	96,0
		enfermedad respiratoria	2	2,7	2,7	98,7
		alergias a fármacos	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Urología	Válidos	ninguno	60	80,0	80,0	80,0
		enfermedad psiquiátrica	2	2,7	2,7	82,7
		enfermedad cardiovascular	6	8,0	8,0	90,7
		enfermedad respiratoria	3	4,0	4,0	94,7
		alergias a fármacos	2	2,7	2,7	97,3
		diálisis	2	2,7	2,7	100,0
		Total	75	100,0	100,0	

TABLA 16

4.1.2.4 Tipo de intervención quirúrgica

Todos los enfermos de traumatología fueron operados de prótesis total de rodilla, en ginecología la intervención mas frecuente fue histerectomía con doble anexectomía (43%), en cirugía general la resección de recto (incluyendo resección anterior baja y amputación abdominoperineal) constituyó el 50,7% de las intervenciones realizadas y en urología la nefrectomía (total o parcial) se realizó en 43 pacientes (57,3%). Las tablas 17 a 20 muestran los datos:

Tipo de intervención

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Prótesis total de rodilla	75	100,0	100,0	100,0

a. Especialidad = Traumatología

TABLA 17

Tipo de intervención^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Histerectomía simple	32	42,7	42,7	42,7
	Histerectomía con doble anexectomía	43	57,3	57,3	100,0
	Total	75	100,0	100,0	

a. Especialidad = Ginecología

TABLA 18

Tipo de intervención^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Resección recto	38	50,7	50,7	50,7
	Colectomía	15	20,0	20,0	70,7
	Gastrectomía	12	16,0	16,0	86,7
	Duodenopancre atectomía	10	13,3	13,3	100,0
	Total	75	100,0	100,0	

a. Especialidad = Cirugía general

TABLA 19

Tipo de intervención^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Nefrectomía	43	57,3	57,3	57,3
	Cirugía vesicoprostática	32	42,7	42,7	100,0
	Total	75	100,0	100,0	

a. Especialidad = Urología

TABLA 20

En lo que se refiere al proceso que motivó la cirugía fue patología benigna en el 10% de los casos de traumatología y en el 58,1% de los casos de ginecología. Por el contrario fue patología oncológica en un 98,7% de los casos de cirugía general y en el 66,7% de los casos de urología.

4.1.2.5 Analgesia postoperatoria

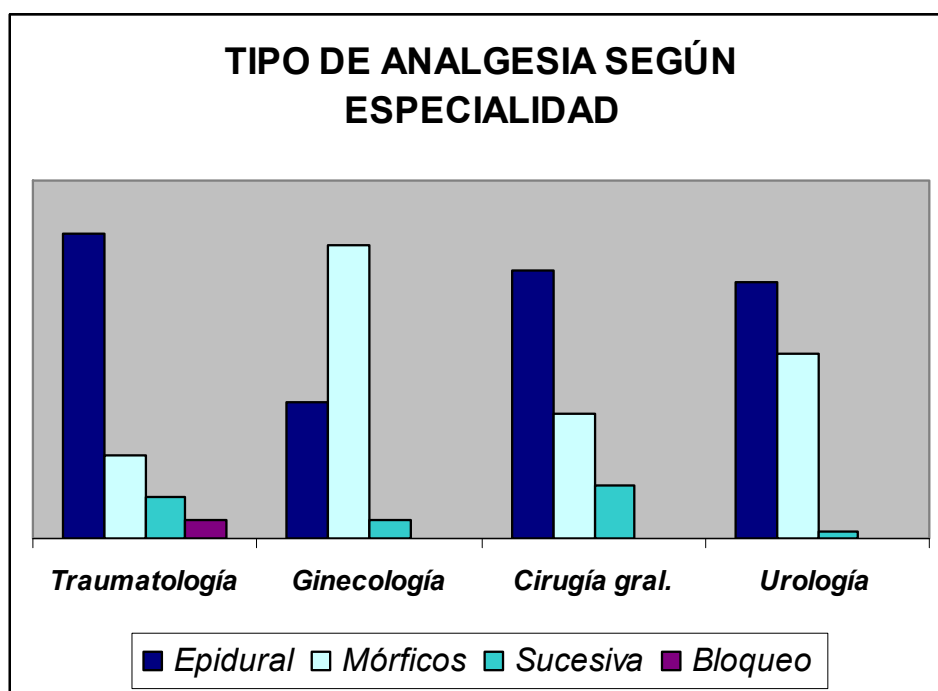
En traumatología la analgesia más frecuente fue la epidural 68% (51 casos) mientras que en ginecología fue más frecuente la infusión intravenosa de mórnicos con 65,3% (49 casos). La analgesia epidural fue también la más usada en cirugía y urología con 49 y 43 casos respectivamente.

Se recogen datos en tabla 21:

Tipo de analgesia

Especialidad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Traumatología	Válidos	Epidural	51	68,0	68,0	68,0
		Mórficos iv	14	18,7	18,7	86,7
		Sucesiva	7	9,3	9,3	96,0
		Bloqueo	3	4,0	4,0	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Ginecología	Válidos	Epidural	23	30,7	30,7	30,7
		Mórficos iv	49	65,3	65,3	96,0
		Sucesiva	3	4,0	4,0	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Cirugía general	Válidos	Epidural	45	60,0	60,0	60,0
		Mórficos iv	21	28,0	28,0	88,0
		Sucesiva	9	12,0	12,0	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Urología	Válidos	Epidural	43	57,3	57,3	57,3
		Mórficos iv	31	41,3	41,3	98,7
		Sucesiva	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	

TABLA 21



GRAFICA 2 TIPO DE ANALGESIA SEGÚN ESPECIALIDAD

Se han recogido datos de las asociaciones analgésicas registradas:

- La infusión de morfínicos intravenosa tuvo incluido desketoprofeno en 25 casos; distribuidos por especialidades: 5 en traumatología (6,7%), 14 en ginecología (18,7%), 5 en cirugía (6,7%) y 1 en urología (1,3%).
- Se añadió al tratamiento analgésico parches de fentanilo en 3 casos, 2 en traumatología y 1 en ginecología.
- En 3 casos, todos de traumatología, se añadió bloqueo nervioso no como analgesia aislada sino asociado a otro tipo de analgesia (2 asociado a catéter epidural y 1 asociado a infusión de morfínicos intravenosos).

4.1.2.6 Tiempo de permanencia bajo control de UDA

- En traumatología la media de días bajo control de UDA fue 3,64 (desviación 1,4) rango de 1 a 8 días.
- En ginecología la media fue 2,8 (desviación 1,3) rango 1 a 10 días.
- En cirugía general encontramos una media de estancia UDA de 4,03 días (desviación 1,5) rango 2 a 9.
- En urología la media fue 3,35 (desviación 1,1) rango de 1 a 6 días.

4.1.2.7 Control de la eficacia del tratamiento analgésico

- En traumatología:
 - El EVA registrado el primer día de estancia en UDA fue 2,8 (desviación 2,5) rango 0 a 8.
 - El EVA registrado el último día de estancia en UDA fue 2,2 (desviación 1,9) rango 0 a 7.
- En ginecología:
 - El EVA registrado el primer día de estancia en UDA fue 2,07 (desviación 2,2) rango 0 a 10.
 - El EVA registrado el último día de estancia en UDA fue 1,35 (desviación 1,2) rango 0 a 4.
- En cirugía general:
 - El EVA registrado el primer día de estancia en UDA fue 2,43 (desviación 1,8) rango 0 a 7.
 - El EVA registrado el último día de estancia en UDA fue 1,21 (desviación 1,0) rango 0 a 3.

- En urología:
 - El EVA registrado el primer día de estancia en UDA fue 1,64 (desviación 2,0) rango 0 a 8.
 - El EVA registrado el último día de estancia en UDA fue 1,1 (desviación 1,1) rango 0 a 3.

4.1.2.8 Efectos secundarios derivados del tratamiento analgésico

Las nauseas y vómitos fueron los efectos secundarios mas frecuentes de la analgesia postoperatoria globalmente considerada, en todas las especialidades.

Se recogen en tabla 22:

efectos secundarios						
Especialidad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Traumatología	Válidos	ninguno	53	70,7	70,7	70,7
		náuseas y vómitos	11	14,7	14,7	85,3
		fiebre	3	4,0	4,0	89,3
		retención urinaria	1	1,3	1,3	90,7
		lumbociática	1	1,3	1,3	92,0
		bloqueo MMII	1	1,3	1,3	93,3
		complicaciones técnicas	2	2,7	2,7	96,0
		alteraciones del SNC	1	1,3	1,3	97,3
		retención urinaria + alteración del SNC	1	1,3	1,3	98,7
		Bloqueo MMII + rash	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
		Ginecología	Válidos	ninguno	55	73,3
náuseas y vómitos	9			12,0	12,0	85,3
retención urinaria	1			1,3	1,3	86,7
bloqueo MMII	3			4,0	4,0	90,7
complicaciones técnicas	2			2,7	2,7	93,3
alteraciones del SNC	4			5,3	5,3	98,7
intolerancia	1			1,3	1,3	100,0
Total	75			100,0	100,0	
Cirugía general	Válidos			ninguno	61	81,3
		náuseas y vómitos	3	4,0	4,0	85,3
		lumbociática	1	1,3	1,3	86,7
		bloqueo MMII	1	1,3	1,3	88,0
		complicaciones técnicas	4	5,3	5,3	93,3
		alteraciones del SNC	3	4,0	4,0	97,3
		insuficiencia respiratoria	1	1,3	1,3	98,7
		fiebre + cefalea	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Urología	Válidos	ninguno	60	80,0	80,0	80,0
		náuseas y vómitos	4	5,3	5,3	85,3
		fiebre	2	2,7	2,7	88,0
		retención urinaria	1	1,3	1,3	89,3
		bloqueo MMII	2	2,7	2,7	92,0
		complicaciones técnicas	2	2,7	2,7	94,7
		alteraciones del SNC	2	2,7	2,7	97,3
		náuseas, vómitos e hipotensión	1	1,3	1,3	98,7
		cefalea	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	

TABLA 22

4.1.2.9 Complicaciones de la cirugía

La mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas se presentó en cirugía general (20%) y la menor incidencia en traumatología (2,7%). Ginecología presentó alguna complicación en el 4% de los casos analizados y urología en el 9,3% de sus casos.

El registro completo en la tabla 23:

complicaciones de la cirugía

Especialidad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Traumatología	Válidos	ninguna	73	97,3	97,3	97,3
		infección herida	1	1,3	1,3	98,7
		TEP	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Ginecología	Válidos	ninguna	72	96,0	96,0	96,0
		infección herida	2	2,7	2,7	98,7
		shock séptico	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Cirugía general	Válidos	ninguna	60	80,0	80,0	80,0
		fístula anastomótica	4	5,3	5,3	85,3
		fístula reintervenida	1	1,3	1,3	86,7
		infección herida	3	4,0	4,0	90,7
		fuga tolerada	1	1,3	1,3	92,0
		absceso	3	4,0	4,0	96,0
		reintervención	2	2,7	2,7	98,7
		infección herida + reintervención	1	1,3	1,3	100,0
		Total	75	100,0	100,0	
Urología	Válidos	ninguna	68	90,7	90,7	90,7
		infección herida	2	2,7	2,7	93,3
		reintervención	2	2,7	2,7	96,0
		derrame pleural	1	1,3	1,3	97,3
		infección herida + reintervención	2	2,7	2,7	100,0
		Total	75	100,0	100,0	

TABLA 23

4.1.2.10 Estancia Hospitalaria

- En traumatología la estancia media fue de 8,4 días (desviación 4,3) rango 4 a 33.
- En ginecología la estancia media fue de 7,55 días (desviación 9,7) rango 2 a 76.
- En cirugía general la estancia media fue de 18,08 días (desviación 14,6) rango 6 a 90.
- En urología la estancia media fue de 10,61 días (desviación 8,8) rango 43 a 55.

4.1.3 Análisis descriptivo por Hospitales

4.1.3.1 Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA)

4.1.3.1.1 Datos de filiación: Edad y sexo

En el HUFA el 51% de los pacientes eran varones y el 49% mujeres, con una edad media de 62,4 años (desviación 14,6) rango de 19 a 91.

4.1.3.1.2 Riesgo anestésico: ASA

El 49% fueron ASA II y el 34% ASA III. No hubo ningún caso de ASA IV.

ASA^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ASA I	9	9,0	9,8	9,8
ASA II	49	49,0	53,3	63,0
ASA III	34	34,0	37,0	100,0
Total	92	92,0	100,0	
Perdidos ASA desconocido	8	8,0		
Total	100	100,0		

a. Hospital = Fundación Alcorcón

TABLA 24

4.1.3.1.3 Antecedentes personales

La enfermedad cardiovascular con un 10% fue el antecedente más frecuente.

Antecedentes personales ^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguno	68	68,0	68,0	68,0
enfermedad psiquiátrica	8	8,0	8,0	76,0
fibromialgia	3	3,0	3,0	79,0
enfermedad cardiovascular	10	10,0	10,0	89,0
enfermedad respiratoria	3	3,0	3,0	92,0
alergias a fármacos	5	5,0	5,0	97,0
obesidad	1	1,0	1,0	98,0
diálisis	2	2,0	2,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Alcorcón

TABLA 25

4.1.3.1.4 Tipo de intervención quirúrgica

La prótesis total de rodilla fue la intervención registrada con mayor frecuencia, dado que fue la cirugía homogénea para todo el grupo de traumatología.

Tipo de intervención^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Prótesis total de rodilla	25	25,0	25,0	25,0
Histerectomía simple	14	14,0	14,0	39,0
Histerectomía con doble anexectomía	11	11,0	11,0	50,0
Nefrectomía	13	13,0	13,0	63,0
Cirugía vesicoprostática	12	12,0	12,0	75,0
Resección recto	9	9,0	9,0	84,0
Colectomía	6	6,0	6,0	90,0
Gastrectomía	5	5,0	5,0	95,0
Duodenopancreatectomía	5	5,0	5,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Alcorcón

TABLA 26

El motivo de la cirugía fue oncológico en el 56% de los casos y patología benigna en el resto.

4.1.3.1.5 Analgesia postoperatoria

Lo más frecuente fue la analgesia por catéter epidural en 55% de pacientes. No se realizó ningún bloqueo nervioso aislado.

Tipo de analgesia^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Epidural	55	55,0	55,0	55,0
Mórficos iv	43	43,0	43,0	98,0
Sucesiva	2	2,0	2,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Alcorcón

TABLA 27

**Ver grafica 3 (al final del apartado) sobre tipo de analgesia en los distintos hospitales.*

En cuanto a datos de asociaciones analgésicas registradas:

- En 1 caso (1%) se asoció parche de fentanilo.

4.1.3.1.6 Tiempo de permanencia bajo control de UDA

La estancia bajo supervisión de UDA en el HUFA fue 3.6 días (desviación 1,3) rango de 1 a 9.

4.1.3.1.7 Control de la eficacia del tratamiento analgésico

- El EVA del primer día de estancia en UDA fue como valor medio 3,4 (desviación 2,1) con rango de 0 a 7.
- El EVA del ultimo día de estancia en UDA fue como valor medio 2,1 (desviación 1,7) rango de 0 a 7.

4.1.3.1.8 Efectos secundarios derivados del tratamiento analgésico

El efecto adverso más frecuente fueron las náuseas y vómitos (5%), seguido de las alteraciones del SNC (3%).

efectos secundarios^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguno	86	86,0	86,0	86,0
náuseas y vómitos	5	5,0	5,0	91,0
retención urinaria	2	2,0	2,0	93,0
bloqueo MMII	2	2,0	2,0	95,0
complicaciones técnicas	2	2,0	2,0	97,0
alteraciones del SNC	3	3,0	3,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Alcorcón

TABLA 28

4.1.3.1.9 Complicaciones de la cirugía

La más frecuente fue la infección de la herida en un 5% de pacientes.

complicaciones de la cirugía ^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguna	90	90,0	90,0	90,0
fístula anastomótica	2	2,0	2,0	92,0
infección herida	4	4,0	4,0	96,0
fuga tolerada	1	1,0	1,0	97,0
absceso	1	1,0	1,0	98,0
reintervención	1	1,0	1,0	99,0
infección herida + reintervención	1	1,0	1,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Alcorcón

TABLA 29

4.1.3.1.10 Estancia hospitalaria

La estancia media de los pacientes del HUFA fue 11,4 días (desviación típica 11,1) rango 2 a 60.

4.1.3.2 Hospital Universitario de Móstoles

4.1.3.2.1 Datos de filiación: Edad y sexo

Del total de los 100 pacientes que se estudiaron en el HUM, 59% fueron mujeres y 41% hombres, con una edad media de 61,8 años (desviación típica 11,9) rango de 36 a 88.

4.1.3.2.2 Riesgo anestésico: ASA

El mayor número de pacientes perteneció al grupo ASA II (58%); se registran 6 pacientes ASA IV.

ASA^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ASA I	9	9,0	9,0	9,0
ASA II	58	58,0	58,0	67,0
ASA III	27	27,0	27,0	94,0
ASA IV	6	6,0	6,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Hospital de Móstoles

TABLA 30

4.1.3.2.3 Antecedentes personales

El antecedente mas registrado fue la enfermedad psiquiátrica.

Total de datos en tabla 31:

Antecedentes personales^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguno	78	78,0	78,0	78,0
enfermedad psiquiátrica	10	10,0	10,0	88,0
fibromialgia	4	4,0	4,0	92,0
enfermedad cardiovascular	4	4,0	4,0	96,0
enfermedad respiratoria	1	1,0	1,0	97,0
alergias a fármacos	2	2,0	2,0	99,0
obesidad	1	1,0	1,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Hospital de Móstoles

TABLA 31

4.1.3.2.4 Tipo de intervención quirúrgica

En la descripción de la serie global la cirugía recogida más frecuente fue la prótesis total de rodilla (25 casos) que fue común a todo el grupo de traumatología, mientras que en las otras especialidades se diversificaron más las intervenciones quirúrgicas.

Datos en tabla 32:

Tipo de intervención^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Prótesis total de rodilla	25	25,0	25,0	25,0
Histerectomía simple	4	4,0	4,0	29,0
Histerectomía con doble anexectomía	21	21,0	21,0	50,0
Nefrectomía	15	15,0	15,0	65,0
Cirugía vesicoprostática	10	10,0	10,0	75,0
Resección recto	16	16,0	16,0	91,0
Colectomía	5	5,0	5,0	96,0
Gastrectomía	2	2,0	2,0	98,0
Duodenopancreatectomía	2	2,0	2,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Hospital de Móstoles

TABLA 32

El proceso que motivó la cirugía fue oncológico en 44% y patología benigna en el resto.

4.1.3.2.5 Analgesia postoperatoria

La analgesia más utilizada fue la infusión de mórficos intravenosos (49%), que agregada al grupo que hemos llamado sucesivas (epidural + mórficos) suponen el 66% del total.

Tipo de analgesia^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Epidural	31	31,0	31,0	31,0
	Mórficos iv	49	49,0	49,0	80,0
	Sucesiva	17	17,0	17,0	97,0
	Bloqueo	3	3,0	3,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Hospital de Móstoles

TABLA 33

** Ver grafica 3 (al final del apartado) sobre tipo de analgesia en los distintos hospitales.*

Se han recogido datos de las asociaciones analgésicas registradas:

- La infusión de mórficos intravenosa tuvo incluido desketoprofeno en 25 casos (un 25% del total de los casos de este hospital).
- Se añadió al tratamiento analgésico parches de fentanilo en 2 casos (2%).
- En 2 casos (2%), se añadió bloqueo nervioso no como analgesia aislada sino como complemento a otro tipo de analgesia (1 caso asociado a catéter epidural y 1 caso asociado a infusión de mórficos intravenoso).

4.1.3.2.6 Tiempo de permanencia bajo control de UDA

La estancia media en UDA fue 4,28 días (desviación típica 1,5) rango de 2 a 10.

4.1.3.2.7 Control de la eficacia del tratamiento analgésico

- El EVA del primer día de estancia en UDA fue como valor medio 2,8 (desviación 2,3) con rango de 0 a 10.

- El EVA del último día de estancia en UDA fue como valor medio 1,29 (desviación 1,1) rango de 0 a 4.

4.1.3.2.8 Efectos secundarios derivados del tratamiento analgésico

El mas frecuente fueron las nauseas y vómitos en el 13% de los casos, seguido de las complicaciones técnicas en un 8%.

4.1.3.2.9 Complicaciones de la cirugía

Se contempla algún tipo de complicación postoperatoria en el 10% de los pacientes, siendo la mas frecuente la infección de la herida en un 5% del total de pacientes de este hospital.

complicaciones de la cirugía^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguna	90	90,0	90,0	90,0
fístula anastomótica	2	2,0	2,0	92,0
infección herida	3	3,0	3,0	95,0
absceso	1	1,0	1,0	96,0
reintervención	1	1,0	1,0	97,0
shock séptico	1	1,0	1,0	98,0
infección herida + reintervención	2	2,0	2,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Hospital de Móstoles

TABLA 34

4.1.3.2.10 Estancia Hospitalaria

La estancia media del total de pacientes del HUM fue 12,82 días (desviación típica 11,3) rango de 4 a 76.

4.1.3.3 Hospital Fundación Jiménez Díaz

4.1.3.3.1 Datos de filiación: Edad y sexo

En La FJD el 50% de los pacientes fueron varones y el 50% mujeres, con una edad media de 62,5 años (desviación 13,7) rango de 23 a 90.

4.1.3.3.2 Riesgo anestésico: ASA

El más habitual fue el ASA II en 44% de casos. No se registra ningún ASA IV.

ASA^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ASA I	20	20,0	23,3	23,3
	ASA II	44	44,0	51,2	74,4
	ASA III	22	22,0	25,6	100,0
	Total	86	86,0	100,0	
Perdidos	ASA desconocido	14	14,0		
Total		100	100,0		

a. Hospital = Fundación Jiménez Díaz

TABLA 35

4.1.3.3.3 Antecedentes personales

La mayor incidencia fue la de la enfermedad cardiovascular en un 12% de pacientes.

Antecedentes personales^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ninguno	73	73,0	73,0	73,0
	enfermedad psiquiátrica	8	8,0	8,0	81,0
	enfermedad cardiovascular	12	12,0	12,0	93,0
	enfermedad respiratoria	2	2,0	2,0	95,0
	alergias a fármacos	3	3,0	3,0	98,0
	obesidad	1	1,0	1,0	99,0
	EII	1	1,0	1,0	100,0
Total		100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Jiménez Díaz

TABLA 36

4.1.3.3.4 Tipo de intervención

La igualdad de procesos en el grupo traumatológico de nuevo determina que la intervención recogida con mayor incidencia sea la prótesis total de rodilla en 25 casos.

Tipo de intervención ^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Prótesis total de rodilla	25	25,0	25,0	25,0
	Histerectomía simple	14	14,0	14,0	39,0
	Histerectomía con doble anexectomía	8	8,0	8,0	47,0
	Histerectomía + anexectomía + linfadenectomía	1	1,0	1,0	48,0
	Nefrectomía radical	9	9,0	9,0	57,0
	Nefrectomía parcial	6	6,0	6,0	63,0
	Prostatectomía radical	5	5,0	5,0	68,0
	RAB	11	11,0	11,0	79,0
	Colectomía	4	4,0	4,0	83,0
	Anexectomía	1	1,0	1,0	84,0
	Histerectomía con anexectomía unilateral	1	1,0	1,0	85,0
	prostatectomía + linfadenectomía	2	2,0	2,0	87,0
	gastrectomía total	5	5,0	5,0	92,0
	D.P.	3	3,0	3,0	95,0
	amputación recto	2	2,0	2,0	97,0
	Resección de próstata	3	3,0	3,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Jiménez Díaz

TABLA 37

Respecto al carácter del proceso nosológico, fue patología benigna en el 52% de los pacientes y procesos malignos en los demás.

4.1.3.3.5 Analgesia postoperatoria

La analgesia más habitual fue la administrada por catéter epidural con un 76% (76 casos). Solo hay un caso de analgesia sucesiva (catéter + mórnicos intravenosos). No hubo ningún caso de bloqueo nervioso aislado.

Tipo de analgesia^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Epidural	76	76,0	76,0	76,0
	Mórnicos iv	23	23,0	23,0	99,0
	Sucesiva	1	1,0	1,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Jiménez Díaz

TABLA 38

**Ver grafica 3 (al final del apartado) sobre tipo de analgesia en los distintos hospitales.*

En cuanto a datos de asociaciones analgésicas registradas:

- Hubo 1 caso (1%) de bloqueo nervioso asociado a analgesia epidural.

4.1.3.3.6 Tiempo de permanencia bajo control de UDA

Los pacientes de la FJD permanecieron con control de la UDA una media de 2,4 días (desviación típica 0,7) rango de 1 a 4.

4.1.3.3.7 Control de la eficacia del tratamiento analgésico

- El EVA del primer día de estancia en UDA fue como valor medio 0,7 (desviación 1,0) con rango de 0 a 4.
- El EVA del ultimo día de estancia en UDA fue como valor medio 0,6 (desviación 0,7) rango de 0 a 3.

4.1.3.3.8 Efectos secundarios derivados del tratamiento analgésico

Las nauseas y los vómitos fueron el inconveniente registrado con mayor frecuencia (10%).

efectos secundarios^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ninguno	82	82,0	82,0	82,0
naúseas y vómitos	10	10,0	10,0	92,0
fiebre	1	1,0	1,0	93,0
lumbociática	1	1,0	1,0	94,0
bloqueo MMII	2	2,0	2,0	96,0
alteraciones del SNC	2	2,0	2,0	98,0
intolerancia	1	1,0	1,0	99,0
insuficiencia respiratoria	1	1,0	1,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Jiménez Díaz

TABLA 39

4.1.3.3.9 Complicaciones de la cirugía

Solo un 7% de los pacientes presento complicaciones. Fue necesaria reintervención quirúrgica en 3 casos.

complicaciones de la cirugía^a

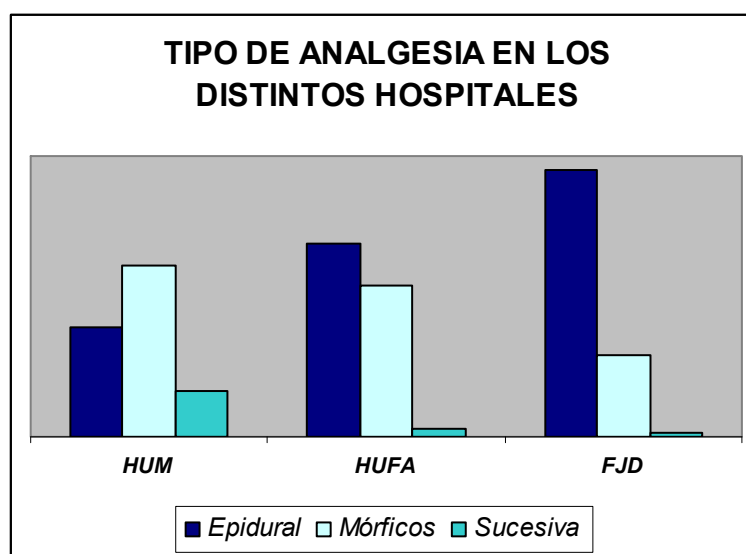
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ninguna	93	93,0	93,0	93,0
	fístula reintervenida	1	1,0	1,0	94,0
	infección herida	1	1,0	1,0	95,0
	absceso	1	1,0	1,0	96,0
	reintervención	2	2,0	2,0	98,0
	TEP	1	1,0	1,0	99,0
	derrame pleural	1	1,0	1,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

a. Hospital = Fundación Jiménez Díaz

TABLA 40

4.1.3.3.10 Estancia Hospitalaria

La estancia media de los pacientes de la FJD fue 9,1 día (desviación 9,8) rango de 3 a 90.



GRAFICA 3

** La grafica 3 muestra la utilización de los distintos tipos de analgesia en los tres hospitales estudiados:*

4.1.4 Análisis descriptivo por hospital y especialidad

4.1.4.1 Datos de filiación: Edad y sexo

EDAD

La edad media más elevada la tuvo traumatología, seguido por cirugía y urología en los tres hospitales estudiados.

- HUM:
 - Traumatología: media 70,8 años (desviación 8,4) rango 47-88.
 - Ginecología: media 52,1 años (desviación 10,1) rango 36-72.
 - Cirugía general: media 63 años (desviación 10,8) rango 43-87.
 - Urología: media 61,1 años (desviación 10,7) rango 37-85.
- HUFA:
 - Traumatología: media 69,5 años (desviación 6,8) rango 53-84.
 - Ginecología: media 48 años (desviación 13,1) rango 26-80.
 - Cirugía general: media 67,2 años (desviación 13,5) rango 19-91.
 - Urología: media 65,1 años (desviación 13,3) rango 33-85.
- FJD:
 - Traumatología: media 70,2 años (desviación 9,6) rango 44-90.
 - Ginecología: media 50,1 años (desviación 10,0) rango 37-75.
 - Cirugía: media 67,7 años (desviación 9,9) rango 48-84.
 - Urología: media 61,8 años (desviación 15,4) rango 23-84.

SEXO

En traumatología fueron mas frecuentes las mujeres operadas en todos los hospitales, mientras que en cirugía general y urología la mayor incidencia fue masculina también en todos los hospitales.

- HUM:
 - Traumatología: 80% mujeres y 20% varones.
 - Ginecología: 100% mujeres.
 - Cirugía general: 76% varones y 24% mujeres.
 - Urología: 68% varones y 32% mujeres.
- HUFA:
 - Traumatología: 56% mujeres y 44% hombres.
 - Ginecología: 100% mujeres.
 - Cirugía general: 76% hombres y 24% mujeres.
 - Urología: 84% hombres y 16% mujeres.
- FJD:
 - Traumatología: 60% mujeres y 40% hombres.
 - Ginecología: 100% mujeres.

- Cirugía general: 72% hombres y 28% mujeres.
- Urología: 88% hombres y 22% mujeres.

4.1.4.2 Riesgo anestésico: ASA

El grado ASA mas habitual fue el ASA II en todos los casos, salvo en cirugía de HUFA en que predomino el ASA III y ginecología de FJD que tuvo mayor incidencia de ASA I.

Es de señalar que solo hubo pacientes ASA IV en el HUM (en ginecología, cirugía y urología)

Se muestran datos en tabla 41.

4.1.4.3 Antecedentes Personales

En casi todos los casos el antecedente psiquiátrico y la enfermedad cardiovascular fue la patología registrada con mayor frecuencia.

Datos en tabla 42.

4.1.4.4 Tipo de intervención quirúrgica

Se ha buscado la mayor homogeneidad por disciplina y hospital.

Datos en tabla 43.

En cuanto al carácter benigno o maligno del proceso que motivó la cirugía:

- HUM:
 - Traumatología: 100% benignos.
 - Ginecología: 52% malignos y 48% benigno.
 - Cirugía general: 100% malignos.
 - Urología: 60% malignos y 40% benignos.
- HUFA:
 - Traumatología: 100% benignos.
 - Ginecología: 46% maligno y 54% benigno.
 - Cirugía general: 100% malignos.
 - Urología: 88% malignos y 12% benignos.
- FJD:
 - Traumatología: 100% benignos.
 - Ginecología: 18% malignos y 78% benigno.
 - Cirugía general: 100% malignos.
 - Urología: 64% malignos y 40% benignos.

4.1.4.5 Analgesia postoperatoria

- En traumatología se utiliza en general más la analgesia epidural en dos centros, HUFA y FJD, aunque no así en el HUM.
- En ginecología se utiliza la infusión de morfínicos en todos los hospitales (la diferencia es aun mayor si se asimilan los grupos de morfínicos y sucesivos).
- En cirugía general y urología la utilización de epidural o morfínicos intravenosos es similar en HUM y HUFA, mientras que en FJD siguiendo la tendencia general de este hospital es más frecuente la epidural.

El hospital FJD tiene una mayor tendencia a usar epidural; el hospital HUM tiene en general mayor tendencia a usar infusor de morfínicos y el hospital HUFA reparte su tendencia en partes más o menos similares.

Datos totales en tabla 44.

Los datos recogidos de las asociaciones analgésicas registradas son los siguientes:

La mezcla de morfínicos intravenosos lleva incluido dexketoprofeno:

- HUM:
 - Traumatología: en 5 casos (20%) (sobre el total de los 25 casos aportados por este centro y especialidad).
 - Ginecología: en 14 casos (56%).
 - Cirugía general: en 5 casos (20%).
 - Urología: en 1 caso (4%).
- HUFA y FJD: No lo asociaron en ningún caso ni en ninguna especialidad.

Se asociaron parches de fentanilo:

- Traumatología: 1 caso (4%) en HUM; 1 caso (4%) en HUFA.
- Ginecología: 1 casos (4%) en HUM.

Se asoció bloque nervioso:

- Traumatología: 2 casos (8%) en HUM (1 con epidural y 1 con infusión de morfínicos); 1 caso (4%) en FJD (con epidural).

ASA

Hospital	Especialidad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hospital de Móstoles	Traumatología	Válidos	ASA II	19	76,0	76,0	76,0
			ASA III	6	24,0	24,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Ginecología	Válidos	ASA I	4	16,0	16,0	16,0
			ASA II	16	64,0	64,0	80,0
			ASA III	3	12,0	12,0	92,0
			ASA IV	2	8,0	8,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válidos	ASA I	2	8,0	8,0	8,0
			ASA II	11	44,0	44,0	52,0
			ASA III	9	36,0	36,0	88,0
			ASA IV	3	12,0	12,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ASA I	3	12,0	12,0	12,0
			ASA II	12	48,0	48,0	60,0
			ASA III	9	36,0	36,0	96,0
			ASA IV	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
Fundación Alcorcón	Traumatología	Válidos	ASA I	1	4,0	4,5	4,5
			ASA II	18	72,0	81,8	86,4
			ASA III	3	12,0	13,6	100,0
			Total	22	88,0	100,0	
		Perdidos	ASA desconocido	3	12,0		
		Total		25	100,0		
	Ginecología	Válidos	ASA I	6	24,0	24,0	24,0
			ASA II	12	48,0	48,0	72,0
			ASA III	7	28,0	28,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válidos	ASA I	2	8,0	9,1	9,1
			ASA II	8	32,0	36,4	45,5
			ASA III	12	48,0	54,5	100,0
			Total	22	88,0	100,0	
		Perdidos	ASA desconocido	3	12,0		
		Total		25	100,0		
	Urología	Válidos	ASA II	11	44,0	47,8	47,8
			ASA III	12	48,0	52,2	100,0
			Total	23	92,0	100,0	
		Perdidos	ASA desconocido	2	8,0		
		Total		25	100,0		
Fundación Jiménez Díaz	Traumatología	Válidos	ASA I	2	8,0	9,5	9,5
			ASA II	13	52,0	61,9	71,4
			ASA III	6	24,0	28,6	100,0
			Total	21	84,0	100,0	
		Perdidos	ASA desconocido	4	16,0		
		Total		25	100,0		
	Ginecología	Válidos	ASA I	15	60,0	65,2	65,2
			ASA II	8	32,0	34,8	100,0
			Total	23	92,0	100,0	
		Perdidos	ASA desconocido	2	8,0		
		Total		25	100,0		
	Cirugía general	Válidos	ASA II	13	52,0	61,9	61,9
			ASA III	8	32,0	38,1	100,0
			Total	21	84,0	100,0	
		Perdidos	ASA desconocido	4	16,0		
		Total		25	100,0		
	Urología	Válidos	ASA I	3	12,0	14,3	14,3
			ASA II	10	40,0	47,6	61,9
			ASA III	8	32,0	38,1	100,0
			Total	21	84,0	100,0	
		Perdidos	ASA desconocido	4	16,0		
		Total		25	100,0		

TABLA 41

Antecedentes personales

Hospital	Especialidad	Válidos		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hospital de Móstoles	Traumatología	Válidos	ninguno	19	76,0	76,0	76,0
			enfermedad psiquiátrica	2	8,0	8,0	84,0
			fibromialgia	2	8,0	8,0	92,0
			enfermedad cardiovascular	1	4,0	4,0	96,0
			alergias a fármacos	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Ginecología	Válidos	ninguno	17	68,0	68,0	68,0
			enfermedad psiquiátrica	4	16,0	16,0	84,0
			fibromialgia	2	8,0	8,0	92,0
			alergias a fármacos	1	4,0	4,0	96,0
			obesidad	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válidos	ninguno	18	72,0	72,0	72,0
			enfermedad psiquiátrica	4	16,0	16,0	88,0
			enfermedad cardiovascular	3	12,0	12,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ninguno	24	96,0	96,0	96,0
			enfermedad respiratoria	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
Fundación Alcorcón	Traumatología	Válidos	ninguno	12	48,0	48,0	48,0
			enfermedad psiquiátrica	4	16,0	16,0	64,0
			fibromialgia	3	12,0	12,0	76,0
			enfermedad cardiovascular	3	12,0	12,0	88,0
			alergias a fármacos	3	12,0	12,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Ginecología	Válidos	ninguno	22	88,0	88,0	88,0
			enfermedad psiquiátrica	1	4,0	4,0	92,0
			enfermedad cardiovascular	1	4,0	4,0	96,0
			obesidad	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válidos	ninguno	19	76,0	76,0	76,0
			enfermedad psiquiátrica	2	8,0	8,0	84,0
			enfermedad cardiovascular	2	8,0	8,0	92,0
			enfermedad respiratoria	1	4,0	4,0	96,0
			alergias a fármacos	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ninguno	15	60,0	60,0	60,0
			enfermedad psiquiátrica	1	4,0	4,0	64,0
			enfermedad cardiovascular	4	16,0	16,0	80,0
			enfermedad respiratoria	2	8,0	8,0	88,0
			alergias a fármacos	1	4,0	4,0	92,0
			diálisis	2	8,0	8,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
Fundación Jiménez Díaz	Traumatología	Válidos	ninguno	13	52,0	52,0	52,0
			enfermedad psiquiátrica	4	16,0	16,0	68,0
			enfermedad cardiovascular	4	16,0	16,0	84,0
			enfermedad respiratoria	1	4,0	4,0	88,0
			alergias a fármacos	2	8,0	8,0	96,0
			obesidad	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Ginecología	Válidos	ninguno	21	84,0	84,0	84,0
			enfermedad psiquiátrica	1	4,0	4,0	88,0
			enfermedad cardiovascular	2	8,0	8,0	96,0
			EII	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válidos	ninguno	18	72,0	72,0	72,0
			enfermedad psiquiátrica	2	8,0	8,0	80,0
			enfermedad cardiovascular	4	16,0	16,0	96,0
			enfermedad respiratoria	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ninguno	21	84,0	84,0	84,0
			enfermedad psiquiátrica	1	4,0	4,0	88,0
			enfermedad cardiovascular	2	8,0	8,0	96,0
			alergias a fármacos	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	

TABLA 42

Tipo de intervención

Hospital	Especialidad	Intervención	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hospital de Móstoles	Traumatología	Válido Prótesis total de cadera	25	100,0	100,0	100,0
		Ginecología Válido Histerectomía sin anexectomía	4	16,0	16,0	16,0
		Histerectomía con doble anexectomía	21	84,0	84,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válido Resección recto	16	64,0	64,0	64,0
		Colectomía	5	20,0	20,0	84,0
		Gastrectomía	2	8,0	8,0	92,0
		Duodenopancreaticoduodenostomía	2	8,0	8,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válido Nefrectomía	15	60,0	60,0	60,0
		Cirugía vesicoprostatica	10	40,0	40,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0	
Fundación Alcorcón	Traumatología	Válido Prótesis total de cadera	25	100,0	100,0	100,0
		Ginecología Válido Histerectomía sin anexectomía	14	56,0	56,0	56,0
		Histerectomía con doble anexectomía	11	44,0	44,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válido Resección recto	9	36,0	36,0	36,0
		Colectomía	6	24,0	24,0	60,0
		Gastrectomía	5	20,0	20,0	80,0
		Duodenopancreaticoduodenostomía	5	20,0	20,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válido Nefrectomía	13	52,0	52,0	52,0
		Cirugía vesicoprostatica	12	48,0	48,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0	
Fundación Jiménez	Traumatología	Válido Prótesis total de cadera	25	100,0	100,0	100,0
		Ginecología Válido Histerectomía sin anexectomía	14	56,0	56,0	56,0
		Histerectomía con doble anexectomía	11	44,0	44,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válido Resección recto	13	52,0	52,0	52,0
		Colectomía	4	16,0	16,0	68,0
		Gastrectomía	5	20,0	20,0	88,0
		Duodenopancreaticoduodenostomía	3	12,0	12,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válido Nefrectomía	15	60,0	60,0	60,0
		Cirugía vesicoprostatica	10	40,0	40,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0	

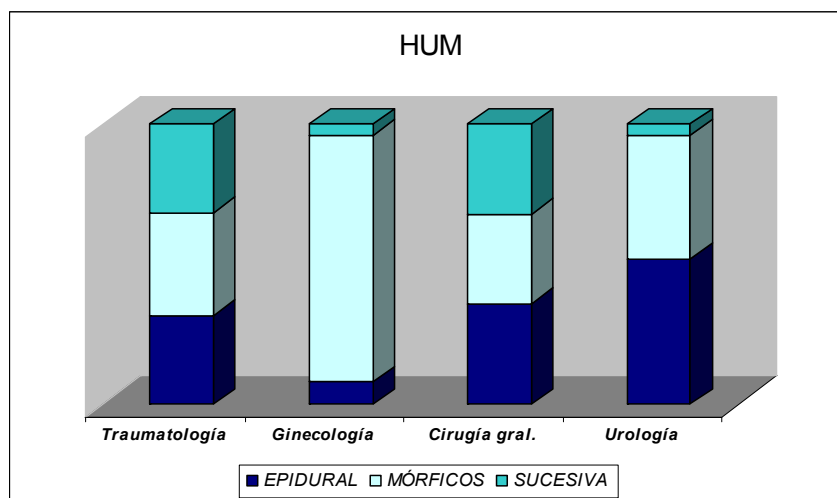
TABLA 43

Tipo de analgesia

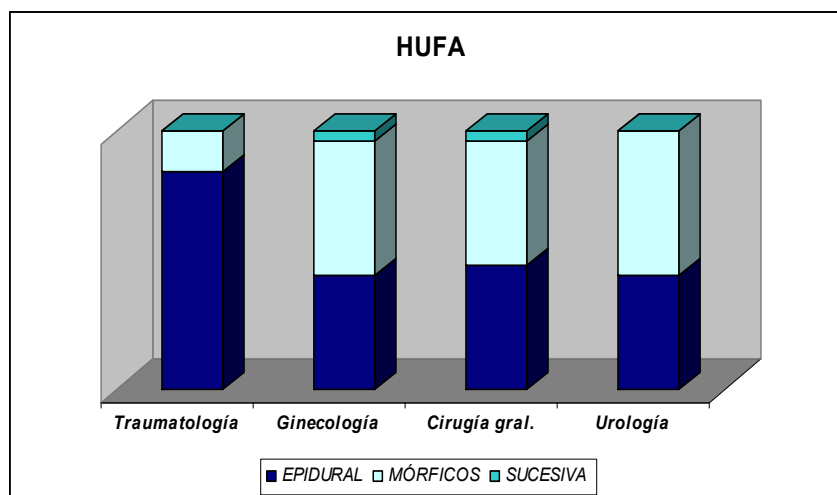
Hospital	Especialidad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hospital de Móstole	Traumatología	Válidos Epidural	7	28,0	28,0
		Mórficos	8	32,0	60,0
		Sucesiva	7	28,0	88,0
		Bloqueo	3	12,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
	Ginecología	Válidos Epidural	2	8,0	8,0
		Mórficos	22	88,0	96,0
		Sucesiva	1	4,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
	Cirugía general	Válidos Epidural	9	36,0	36,0
		Mórficos	8	32,0	68,0
		Sucesiva	8	32,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
	Urología	Válidos Epidural	13	52,0	52,0
		Mórficos	11	44,0	96,0
		Sucesiva	1	4,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
Fundación Alcorcón	Traumatología	Válidos Epidural	21	84,0	84,0
		Mórficos	4	16,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
	Ginecología	Válidos Epidural	11	44,0	44,0
		Mórficos	13	52,0	96,0
		Sucesiva	1	4,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
	Cirugía general	Válidos Epidural	12	48,0	48,0
		Mórficos	12	48,0	96,0
		Sucesiva	1	4,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
	Urología	Válidos Epidural	11	44,0	44,0
		Mórficos	14	56,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
Fundación Jiménez	Traumatología	Válidos Epidural	23	92,0	92,0
		Mórficos	2	8,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
	Ginecología	Válidos Epidural	10	40,0	40,0
		Mórficos	14	56,0	96,0
		Sucesiva	1	4,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
	Cirugía general	Válidos Epidural	24	96,0	96,0
		Mórficos	1	4,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0
	Urología	Válidos Epidural	19	76,0	76,0
		Mórficos	6	24,0	100,0
		Total	25	100,0	100,0

TABLA 44

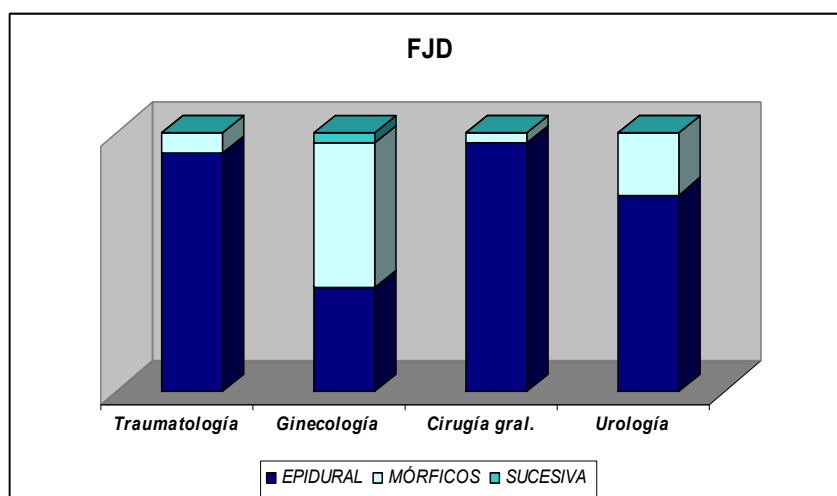
**Graficas 4 a 6 sobre tipo de analgesia por especialidad y hospital.*



GRAFICA 4



GRAFICA 5



GRAFICA 6

4.1.4.6 Tiempo de permanencia bajo control de UDA

El grupo con mayor estancia en UDA fue traumatología de Móstoles y la estancia más baja la tuvieron traumatología y ginecología de la FJD. Por especialidad la estancia más larga fue de cirugía y la más corta de ginecología. Por hospitales el que mantuvo los pacientes más días vigilados por la UDA fue Móstoles y el que menos la FJD.

Datos totales:

- HUM:
 - Traumatología: 5,1 días (desviación 1,3) rango 2-8.
 - Ginecología: 3,2 días (desviación 1,5) rango 2-10.
 - Cirugía general: 4,9 días (desviación 1,3) rango 3-9.
 - Urología: 3,7 días (desviación 0,8) rango 3-6.
- HUFA:
 - Traumatología: 3,5 días (desviación 0,6) rango 3-5.
 - Ginecología: 2,8 días (desviación 1,3) rango 1-6.
 - Cirugía general: 4,3 días (desviación 1,5) rango 3-9.
 - Urología: 3,8 días (desviación 1,2) rango 2-6.
- FJD:
 - Traumatología: 2,2 días (desviación 0,5) rango 1-3.
 - Ginecología: 2,2 días (desviación 0,8) rango 0-3.
 - Cirugía general: 2,7 días (desviación 0,5) rango 2-4.
 - Urología: 2,4 (desviación 0,8) rango 1-4.

4.1.4.7 Control de la eficacia del tratamiento analgésico

Los grupos en los que se consiguió un valor más bajo de EVA al final de la permanencia en UDA fueron traumatología y urología de la FJD; el más alto fue en traumatología de Alcorcón. Sin embargo si se considera el valor diferencial entre el primer y el último día, la mayor eficacia la tuvo el grupo de cirugía de Alcorcón.

- HUM:
 - Traumatología:
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 4,1 (desviación 2,5) rango 1-8.
 - Último día de estancia UDA: EVA 1,7 (desviación 1,5) rango 0-4.
 - Ginecología:
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 2,6 (desviación 2,6) rango 0-10.
 - Último día de estancia UDA: EVA 1,1 (desviación 1,2) rango 0-4.

- Cirugía general:
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 2,6 (desviación 1,5) rango 0-7.
 - Último día de estancia UDA: EVA 1,0 (desviación 0,8) rango 0-2.
- *Urología:*
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 2,0 (desviación 2,1) rango 0-8.
 - Último día de estancia UDA: EVA 1,1 (desviación 0,8) rango 0-2.
- HUFA:
 - Traumatología
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 3,9 (desviación 2,2) rango 0-7.
 - Último día de estancia UDA: EVA 2,6 (desviación 2,0) rango 0-7.
 - Ginecología
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 3,1 (desviación 1,9) rango 0-5.
 - Último día de estancia UDA: EVA 2,3 (desviación 1,0) rango 0-4.
 - Cirugía general
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 3,5 (desviación 1,7) rango 0-5.
 - Último día de estancia UDA: EVA 1,5 (desviación 1,2) rango 0-3.
 - Urología
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 2,6 (desviación 2,4) rango 0-7.
 - Último día de estancia UDA: EVA 1,8 (desviación 1,6) rango 0-3.
- FJD:
 - Traumatología
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 0,6 (desviación 0,7) rango 0-2.
 - Último día de estancia UDA: EVA 0,5 (desviación 0,7) rango 0-1.
 - Ginecología
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 1,0 (desviación 1,4) rango 0-4.
 - Último día de estancia UDA: EVA 0,6 (desviación 0,9) rango 0-3.
 - Cirugía
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 0,85 (desviación 1,1) rango 0-4.
 - Último día de estancia UDA: EVA 0,80 (desviación 0,4) rango 0-1.

- Urología
 - Primer día de estancia en UDA: EVA 0,5 (desviación 0,5) rango 0-1.
 - Último día de estancia UDA: EVA 0,5 (desviación 0,5) rango 0-1.

4.1.4.8 Efectos secundarios derivados del tratamiento analgésico

Los efectos secundarios fueron escasos en todos los casos. Por especialidades/ hospital el grupo que más tuvo fue ginecología de Móstoles (48%) y los que menos cirugía general de Alcorcón (8%) y urología de FJD (8%). Por hospitales el que más incidencia presentó fue Móstoles y el que menos Alcorcón. Por especialidades las que menos efectos secundarios presentaron fueron cirugía seguida de cerca por urología y las que más traumatología seguida con escasa diferencia por ginecología.

Datos completos en tabla 45:

efectos secundarios							
Hospital	Especialidad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hospital de Móstoles	Traumatología	Válidos	ninguno	15	60,0	60,0	60,0
			náuseas y vómitos	1	4,0	4,0	64,0
			fiebre	2	8,0	8,0	72,0
			lumbociática	1	4,0	4,0	76,0
			bloqueo MMII	1	4,0	4,0	80,0
			complicaciones técnicas	1	4,0	4,0	84,0
			retención urinaria + alteración del SNC	1	4,0	4,0	88,0
			Bloqueo MMII + rash	1	4,0	4,0	92,0
			náuseas, vómitos y cefalea	1	4,0	4,0	96,0
			náuseas, vómitos y complicaciones técnicas catéter	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Ginecología	Válidos	ninguno	13	52,0	52,0	52,0
			náuseas y vómitos	7	28,0	28,0	80,0
			complicaciones técnicas	2	8,0	8,0	88,0
			alteraciones del SNC	2	8,0	8,0	96,0
			náuseas, vómitos y alteraciones del SNC	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válidos	ninguno	18	72,0	72,0	72,0
			náuseas y vómitos	1	4,0	4,0	76,0
			bloqueo MMII	1	4,0	4,0	80,0
			complicaciones técnicas	3	12,0	12,0	92,0
			alteraciones del SNC	1	4,0	4,0	96,0
			fiebre + cefalea	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ninguno	16	64,0	64,0	64,0
			náuseas y vómitos	1	4,0	4,0	68,0
			fiebre	2	8,0	8,0	76,0
			retención urinaria	1	4,0	4,0	80,0
			bloqueo MMII	1	4,0	4,0	84,0
			complicaciones técnicas	1	4,0	4,0	88,0
			alteraciones del SNC	1	4,0	4,0	92,0
			náuseas, vómitos e hipotensión	1	4,0	4,0	96,0
			cefalea	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
Fundación Alcorcón	Traumatología	Válidos	ninguno	20	80,0	80,0	80,0
			náuseas y vómitos	2	8,0	8,0	88,0
			retención urinaria	1	4,0	4,0	92,0
			complicaciones técnicas	1	4,0	4,0	96,0
			alteraciones del SNC	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Ginecología	Válidos	ninguno	21	84,0	84,0	84,0
			retención urinaria	1	4,0	4,0	88,0
			bloqueo MMII	2	8,0	8,0	96,0
			alteraciones del SNC	1	4,0	4,0	100,0
	Cirugía general	Válidos	ninguno	23	92,0	92,0	92,0
			náuseas y vómitos	1	4,0	4,0	96,0
			complicaciones técnicas	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ninguno	21	84,0	84,0	84,0
			náuseas y vómitos	2	8,0	8,0	92,0
			complicaciones técnicas	1	4,0	4,0	96,0
			alteraciones del SNC	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
Fundación Jiménez Díaz	Traumatología	Válidos	ninguno	18	72,0	72,0	72,0
			náuseas y vómitos	6	24,0	24,0	96,0
			fiebre	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Ginecología	Válidos	ninguno	21	84,0	84,0	84,0
			náuseas y vómitos	2	8,0	8,0	92,0
			intolerancia	1	4,0	4,0	96,0
			Bloqueo MMII + complicaciones técnicas catéter	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válidos	ninguno	20	80,0	80,0	80,0
			náuseas y vómitos	1	4,0	4,0	84,0
			lumbociática	1	4,0	4,0	88,0
			alteraciones del SNC	2	8,0	8,0	96,0
			insuficiencia respiratoria	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ninguno	23	92,0	92,0	92,0
			náuseas y vómitos	1	4,0	4,0	96,0
			bloqueo MMII	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	

TABLA 45

4.1.4.9 Complicaciones de la cirugía

Por especialidades y hospitales el grupo que presentó menos complicaciones quirúrgicas fue traumatología de Alcorcón (0%) y ginecología de FJD (0%); los que más problemas presentaron fueron cirugía general de Móstoles (20%) y cirugía general de Alcorcón (20%).

Por hospitales el que más complicaciones tuvo fue Móstoles y el que menos la FJD.

Por especialidades la que menos complicaciones tuvo fue traumatología y la que más cirugía.

complicaciones de la cirugía

Hospital	Especialidad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hospital de Móstoles	Traumatología	Válidos	ninguna	24	96,0	96,0	96,0
			infección herida	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Ginecología	Válidos	ninguna	24	96,0	96,0	96,0
			shock séptico	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Cirugía general	Válidos	ninguna	20	80,0	80,0	80,0
			fístula anastomótica	1	4,0	4,0	84,0
			fístula anastomótica + reintervención	1	4,0	4,0	88,0
			infección herida	2	8,0	8,0	96,0
			absceso + reintervención	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ninguna	21	84,0	84,0	84,0
			infección herida	1	4,0	4,0	88,0
			reintervención	1	4,0	4,0	92,0
			infección herida + reintervención	2	8,0	8,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
Fundación Alcorcón	Traumatología	Válidos	ninguna	25	100,0	100,0	100,0
	Ginecología	Válidos	ninguna	22	88,0	88,0	88,0
			infección herida	2	8,0	8,0	96,0
			reintervención	1	4,0	4,0	100,0
	Cirugía general	Válidos	ninguna	20	80,0	80,0	80,0
			fístula anastomótica	2	8,0	8,0	88,0
			infección herida	1	4,0	4,0	92,0
			absceso	1	4,0	4,0	96,0
			infección herida + reintervención	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ninguna	23	92,0	92,0	92,0
			infección herida	1	4,0	4,0	96,0
			reintervención	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
Fundación Jiménez Díaz	Traumatología	Válidos	ninguna	23	92,0	92,0	92,0
			infección herida	1	4,0	4,0	96,0
			TEP	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Ginecología	Válidos	ninguna	25	100,0	100,0	100,0
	Cirugía general	Válidos	ninguna	21	84,0	84,0	84,0
			fístula anastomótica + reintervención	1	4,0	4,0	88,0
			absceso	1	4,0	4,0	92,0
			reintervención	2	8,0	8,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	
	Urología	Válidos	ninguna	24	96,0	96,0	96,0
			derrame pleural	1	4,0	4,0	100,0
			Total	25	100,0	100,0	

TABLA 46

4.1.4.10 Estancia hospitalaria

El grupo con mayor estancia hospitalaria es cirugía general de Móstoles. El hospital con estancia mas prolongada es Móstoles y la especialidad con mayor estancia es cirugía general. El grupo con menos estancia hospitalaria fue ginecología de la FJD. El hospital con menos estancia fue la FJD y la especialidad con menor estancia fue ginecología.

Datos totales:

- HUM:
 - Traumatología: 9,9 días (desviación 4,3) rango 5-25.
 - Ginecología: 10,6 días (desviación 15,9) rango 4-76.
 - Cirugía general: 18,2 días (desviación 12,2) rango 8-59.
 - Urología: 12,6 días (desviación 8,0) rango 6-30.
 -
- HUFA:
 - Traumatología: 6,2 días (desviación 1,5) rango 4-10.
 - Ginecología: 6,4 días (desviación 4,4) rango 2-22.
 - Cirugía general: 19,6 días (desviación 14,8) rango 6-60.
 - Urología: 13,0 días (desviación 11,7) rango 3-55.
- FJD:
 - Traumatología: 8,9 días (desviación 5,4) rango 5-33.
 - Ginecología: 5,5 días (desviación 2,1) rango 3-10.
 - Cirugía general: 16,2 días (desviación 16,9) rango 6-90.
 - Urología: 6,0 (desviación 1,9) rango 3-10.

4.2 Análisis estadístico comparativo

4.2.1 Comparativa de la serie global

4.2.1.1 Chi cuadrado

Se comparan los distintos tipos de analgesia en relación con las diferentes variables cualitativas:

- Sexo
- Especialidad
- Centro hospitalario
- Grado riesgo ASA
- Antecedentes personales
- Tipo de cirugía
- Carácter benigno/maligno del proceso
- Efectos secundarios

Los resultados del análisis muestran:

- No se ha encontrado significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia utilizada y el sexo de los pacientes.
- Los distintos grupos de analgesia se utilizan con diferencia estadísticamente significativa según la especialidad ($p=0,000$).

Tabla de contingencia y prueba Chi-cuadrado:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia				Total
		Epidural	Mórficos iv	Sucesiva	Bloqueo	
Especialidad	Traumatología	51	14	7	3	75
	Ginecología	23	49	3		75
	Cirugía general	45	21	9		75
	Urología	43	31	1		75
Total		162	115	20	3	300

TABLA 47

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	52,034 ^a	9	,000
Razón de verosimilitud	53,027	9	,000
Asociación lineal por lineal	1,181	1	,277
N de casos válidos	300		

- a. 4 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,75.

TABLA 48

- Los distintos grupos de analgesia se utilizan con diferencia estadísticamente significativa según el hospital ($p=0,000$).

Tabla de contingencia y prueba Chi-cuadrado:

Tabla de contingencia

Recuento

		Tipo de analgesia				Total
		Epidural	Mórficos iv	Sucesiva	Bloqueo	
Hospital	Hospital de Móstoles	31	49	17	3	100
	Fundación Alcorcón	55	43	2		100
	Fundación Jiménez Díaz	76	23	1		100
Total		162	115	20	3	300

TABLA 49

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	58,547 ^a	6	,000
Razón de verosimilitud	59,804	6	,000
Asociación lineal por lineal	50,708	1	,000
N de casos válidos	300		

- a. 3 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,00.

TABLA 50

- No se ha encontrado significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia utilizada y el grado de riesgo anestésico ASA de los pacientes.
- No se ha encontrado significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia utilizada y los antecedentes personales de los pacientes.
- Los distintos grupos de analgesia se utilizan con diferencia estadísticamente significativa según el tipo de intervención quirúrgica ($p=0,000$).

Tabla de contingencia y prueba Chi-cuadrado:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia				Total
		Epidural	Mórficos iv	Sucesiva	Bloqueo	
Tipo de intervención	Prótesis total de rodilla	51	14	7	3	75
	Histerectomía simple	12	19	1		32
	Histerectomía con doble anexectomía	11	30	2		43
	Nefrectomía	26	16	1		43
	Cirugía vesicoprostática	17	15			32
	Resección recto	23	11	4		38
	Colectomía	7	7	1		15
	Gastrectomía	8	2	2		12
	Duodenopancreatectomía	7	1	2		10
	Total	162	115	20	3	300

TABLA 51

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	59,392 ^a	24	,000
Razón de verosimilitud	61,589	24	,000
Asociación lineal por lineal	,688	1	,407
N de casos válidos	300		

- a. 19 casillas (52,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,10.

TABLA 52

- No se ha encontrado significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia utilizada y el carácter benigno/maligno del proceso que motivo la intervención de los pacientes.
- Los distintos grupos de analgesia tienen una incidencia de efectos de efectos secundarios distinta, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,009$).

Analizando la tabla de contingencia y asimilando los grupos mórficos intravenosos y sucesivas, se puede deducir que los mórficos tienen más efectos secundarios que la epidural con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla de contingencia y prueba Chi-cuadrado:

Tabla de contingencia Tipo de analgesia * efectos secundarios si/no

Recuento		efectos secundarios si/no		Total
		No	Si	
Tipo de analgesia	Epidural	132	30	162
	Mórficos iv	84	31	115
	Sucesiva	10	10	20
	Bloqueo	3		3
Total		229	71	300

TABLA 53

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,673 ^a	3	,009
Razón de verosimilitud	11,299	3	,010
Asociación lineal por lineal	6,191	1	,013
N de casos válidos	300		

a. 3 casillas (37,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,71.

TABLA 54

4.2.1.2 Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)

En la comparación entre los distintos tipos de analgesia y las variables cuantitativas el análisis Anova muestra diferencia estadísticamente significativa entre:

- El tipo de analgesia y la edad de los pacientes, con una $p=0,006$.
- El tipo de analgesia y los días de permanencia bajo control de UDA, con una $p=0,000$.
- El tipo de analgesia y el EVA del primer día de tratamiento analgésico, con una $p=0,007$.

No se demuestra diferencia estadísticamente significativa en la comparación entre:

- El tipo de analgesia y el EVA del último día de tratamiento analgésico.
- El tipo de analgesia y los días de estancia hospitalaria.

Tabla Anova:

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Inter-grupos	2217,853	3	739,284	4,200	,006
	Intra-grupos	51753,771	294	176,033		
	Total	53971,624	297			
Duración ingreso en UDA	Inter-grupos	121,265	3	40,422	23,077	,000
	Intra-grupos	493,952	282	1,752		
	Total	615,217	285			
EAV basal	Inter-grupos	60,086	3	20,029	4,124	,007
	Intra-grupos	1019,937	210	4,857		
	Total	1080,023	213			
EAV final	Inter-grupos	3,061	3	1,020	,447	,720
	Intra-grupos	253,426	111	2,283		
	Total	256,487	114			
duración estancia en días	Inter-grupos	654,813	3	218,271	1,869	,135
	Intra-grupos	34092,309	292	116,754		
	Total	34747,122	295			

TABLA 55

En el análisis Post-hoc (post-Anova) de comparaciones múltiples Bonferroni, se observa:

- No se mantiene la diferencia estadísticamente significativa entre los distintos tipos de analgesia y el EVA del primer día de tratamiento analgésico (aunque hay una tendencia a que el grupo de bloqueo nervioso aislado se relaciona con una EVA más alta en comparación con el grupo epidural).
- Sí se mantiene la diferencia estadísticamente significativa entre los distintos tipos de analgesia y la edad de los pacientes:

La diferencia de las medias de la edad ha sido de +5,23 en el grupo de los mórficos en relación con el grupo de la epidural, con una $p=0,008$. Es decir, la analgesia de mórficos intravenosos se utiliza en pacientes mas jóvenes y la epidural en pacientes de más edad, con una diferencia estadísticamente significativa.

- Sí se mantiene la diferencia estadísticamente significativa entre los distintos tipos de analgesia y la duración de control UDA:

La diferencia entre las medias de los días de duración de control UDA ha sido +2,62 en el grupo epidural, con una $p=0,000$ y de +2,37 en el grupo de mórficos con una $p=0,000$, en relación con lo que hemos llamados grupo de analgesia sucesiva. Es decir, los grupos de analgesia epidural y de analgesia de mórficos intravenosos tienen menos días de estancia bajo control UDA que el grupo de analgesia sucesiva, con significación estadística en el análisis post-hoc.

Comparaciones múltiples

Bonferroni

Variable dependiente	(I) Tipo de analgesia	(J) Tipo de analgesia	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Edad	Epidural	Mórficos iv	5,23*	1,622	,008	,93	9,54
		Sucesiva	1,37	3,147	1,000	-6,99	9,73
		Bloqueo	-9,06	7,732	1,000	-29,60	11,47
	Mórficos iv	Epidural	-5,23*	1,622	,008	-9,54	-,93
		Sucesiva	-3,87	3,214	1,000	-12,40	4,67
		Bloqueo	-14,30	7,759	,398	-34,91	6,31
	Sucesiva	Epidural	-1,37	3,147	1,000	-9,73	6,99
		Mórficos iv	3,87	3,214	1,000	-4,67	12,40
		Bloqueo	-10,43	8,215	1,000	-32,25	11,39
	Bloqueo	Epidural	9,06	7,732	1,000	-11,47	29,60
		Mórficos iv	14,30	7,759	,398	-6,31	34,91
		Sucesiva	10,43	8,215	1,000	-11,39	32,25
Duración ingreso en UDA	Epidural	Mórficos iv	-,25	,165	,805	-,69	,19
		Sucesiva	-2,62*	,315	,000	-3,45	-1,78
		Bloqueo	-,48	,772	1,000	-2,53	1,57
	Mórficos iv	Epidural	,25	,165	,805	-,19	,69
		Sucesiva	-2,37*	,321	,000	-3,22	-1,51
		Bloqueo	-,23	,774	1,000	-2,29	1,82
	Sucesiva	Epidural	2,62*	,315	,000	1,78	3,45
		Mórficos iv	2,37*	,321	,000	1,51	3,22
		Bloqueo	2,13	,819	,058	-,04	4,31
	Bloqueo	Epidural	,48	,772	1,000	-1,57	2,53
		Mórficos iv	,23	,774	1,000	-1,82	2,29
		Sucesiva	-2,13	,819	,058	-4,31	,04
EAV basal	Epidural	Mórficos iv	-,50	,320	,721	-1,35	,35
		Sucesiva	-1,39	,588	,113	-2,96	,17
		Bloqueo	-4,02	1,572	,068	-8,20	,17
	Mórficos iv	Epidural	,50	,320	,721	-,35	1,35
		Sucesiva	-,89	,603	,839	-2,50	,71
		Bloqueo	-3,52	1,577	,161	-7,72	,68
	Sucesiva	Epidural	1,39	,588	,113	-,17	2,96
		Mórficos iv	,89	,603	,839	-,71	2,50
		Bloqueo	-2,63	1,653	,683	-7,03	1,78
	Bloqueo	Epidural	4,02	1,572	,068	-,17	8,20
		Mórficos iv	3,52	1,577	,161	-,68	7,72
		Sucesiva	2,63	1,653	,683	-1,78	7,03
duración estancia en días	Epidural	Mórficos iv	-,70	1,326	1,000	-4,22	2,82
		Sucesiva	-6,04	2,564	,115	-12,85	,77
		Bloqueo	,79	6,297	1,000	-15,93	17,52
	Mórficos iv	Epidural	,70	1,326	1,000	-2,82	4,22
		Sucesiva	-5,34	2,620	,254	-12,30	1,62
		Bloqueo	1,49	6,320	1,000	-15,30	18,28
	Sucesiva	Epidural	6,04	2,564	,115	-,77	12,85
		Mórficos iv	5,34	2,620	,254	-1,62	12,30
		Bloqueo	6,83	6,690	1,000	-10,94	24,60
	Bloqueo	Epidural	-,79	6,297	1,000	-17,52	15,93
		Mórficos iv	-1,49	6,320	1,000	-18,28	15,30
		Sucesiva	-6,83	6,690	1,000	-24,60	10,94

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

TABLA 56

4.2.1.3 T-student

En la variable cualitativa más relevante (tipo de analgesia) se ha aplicado el análisis t-student entre los dos grupos principales (epidural y mórficos intravenosos) y las variables cuantitativas.

En la comparación mórficos/epidural con la edad, los mórficos se utilizan en personas más jóvenes y la epidural en personas de mas edad, con diferencia significativa de $p=0,002$. (Se mantiene con la t-student la significación de la edad respecto al tipo de analgesia, que ya se había comprobado en la Anova y en el análisis post-hoc).

Datos del análisis:

Estadísticos de grupo

Tipo de analgesia		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	Epidural	160	64,27	12,485	,987
	Mórficos iv	115	59,03	14,648	1,366

TABLA 57

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	6,565	,011	3,188	273	,002	5,23	1,642	2,001	8,467
	No se han asumido varianzas iguales			3,106	220,941	,002	5,23	1,685	1,913	8,555

TABLA 58

En la comparación mórficos/ epidural con las otras variables cuantitativas (duración de días de control UDA, EVA del primer día de tratamiento analgésico, EVA del último día de tratamiento analgésico y días de estancia hospitalaria) no se encuentra en ningún caso diferencia estadística significativa con el análisis t-student.

4.2.1.4 R de Pearson

Dado que uno de los objetivos fijados ha sido analizar la influencia del tratamiento analgésico en la estancia hospitalaria, además de analizar la relación del tipo de analgesia y la estancia hospitalaria que no demuestra significación (ver análisis Anova, con $p=0,135$ y t-student, con $p= 0,589$),

hemos querido analizar la influencia de los días de estancia bajo control UDA y la duración del ingreso hospitalario.

Para comparar dos variables cuantitativas hemos utilizado el análisis estadístico R de Pearson.

El resultado de la comparación entre días de control UDA y días de estancia hospitalaria ha sido significativo, con $p=0,000$. Es decir, la mayor estancia en UDA se relaciona con mayor estancia hospitalaria, con significación estadística.

Datos y tabla:

Correlaciones

		Duración ingreso en UDA	duración estancia en días
Duración ingreso en UDA	Correlación de Pearson	1	,248**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	286	282
duración estancia en días	Correlación de Pearson	,248**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	282	296

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

TABLA 59

4.2.2 Comparativa por especialidades

4.2.2.1 Traumatología

4.2.2.1.1 Chi cuadrado

- No se ha encontrado significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia utilizada y el sexo de los pacientes.
- Los distintos tipos de analgesia se utilizan con diferencia estadísticamente significativa según el centro hospitalario ($p=0,000$).

Tabla de contingencia y prueba Chi-cuadrado:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia				Total
		Epidural	Mórficos iv	Sucesiva	Bloqueo	
Hospital	Hospital de Móstoles	7	8	7	3	25
	Fundación Alcorcón	21	4			25
	Fundación Jiménez Díaz	23	2			25
Total		51	14	7	3	75

TABLA 60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	32,941 ^a	6	,000
Razón de verosimilitud	36,331	6	,000
Asociación lineal por lineal	24,527	1	,000
N de casos válidos	75		

a. 9 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,00.

TABLA 61

- No se ha encontrado significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia utilizada y el riesgo anestésico ASA de los pacientes
- No se ha encontrado significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia utilizada y los antecedentes personales patológicos de los pacientes.
- No se ha encontrado significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia utilizada y las complicaciones quirúrgicas de los pacientes.
- Los mórficos intravenosos tienen más efectos secundarios que los demás tipos de analgesia con diferencia estadísticamente significativa, $p=0,010$. (Si se asimilan los grupos de mórficos y sucesivos, atribuyendo los efectos secundarios de los sucesivos a los mórficos, esta diferencia sería aun mayor).

Tabla de contingencia y prueba chi-cuadrado:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia				Total
		Epidural	Mórficos iv	Sucesiva	Bloqueo	
efectos secundarios	No	41	6	3	3	53
si/no	Si	10	8	4		22
Total		51	14	7	3	75

TABLA 62

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,407 ^a	3	,010
Razón de verosimilitud	11,603	3	,009
Asociación lineal por lineal	2,484	1	,115
N de casos válidos	75		

a. 5 casillas (62,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,88.

TABLA 63

4.2.2.1.2 Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)

En la comparación entre los distintos tipos de analgesia y las variables cuantitativas en la especialidad de traumatología el análisis Anova muestra diferencia estadísticamente significativa entre:

- El tipo de analgesia y los días de permanencia bajo control de UDA, con una $p=0,000$.
- El tipo de analgesia y el EVA del primer día de tratamiento analgésico, con una $p=0,003$.
- No se demuestra diferencia estadísticamente significativa en la comparación entre:
 - El tipo de analgesia y la edad
 - El tipo de analgesia y la EVA del ultimo día de tratamiento analgésico
 - El tipo de analgesia y los días de estancia hospitalaria

Tabla Anova:

ANOVA		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Inter-grupos	78,437	3	26,146	,371	,774
	Intra-grupos	5000,710	71	70,433		
	Total	5079,147	74			
Duración ingreso en UDA	Inter-grupos	49,360	3	16,453	10,254	,000
	Intra-grupos	113,920	71	1,605		
	Total	163,280	74			
EAV basal	Inter-grupos	86,897	3	28,966	5,291	,003
	Intra-grupos	344,894	63	5,475		
	Total	431,791	66			
EAV final	Inter-grupos	18,662	3	6,221	1,784	,170
	Intra-grupos	111,560	32	3,486		
	Total	130,222	35			
duración estancia en días	Inter-grupos	77,424	3	25,808	1,362	,262
	Intra-grupos	1326,590	70	18,951		
	Total	1404,014	73			

TABLA 64

En el análisis Post-hoc (post-Anova) de comparaciones múltiples Bonferroni, se mantienen los mismos resultados que con la Anova:

- No se encuentra relación significativa con la edad ni con los días de estancia hospitalaria.
- Hay diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia y los días de control en UDA.

La diferencia entre las medias de los días de control UDA ha sido de $-2,43$ en el grupo sucesivo en relación con epidural, con $p=0,000$ y de $-1,36$ en el grupo mórfico en relación con epidural con $p=0,004$. Es decir, tanto el grupo sucesivo como el grupo mórfico tienen más estancia UDA que el grupo epidural con diferencia estadísticamente significativa.

- Hay diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia y el EVA del primer día de tratamiento analgésico.

La diferencia entre las medias del EVA del primer día de UDA ha sido de $-2,29$ en el grupo de los mórficos con relación al grupo epidural, con $p=0,029$. Es decir el grupo mórficos tiene más EVA basal que el epidural, con significación estadística.

Tabla de comparaciones múltiples Bonferroni:

Comparaciones múltiples

Bonferroni

Variable dependiente	(I) Tipo de analgesia	(J) Tipo de analgesia	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Edad	Epidural	Mórficos iv	-1,14	2,532	1,000	-8,01	5,74
		Sucesiva	2,08	3,383	1,000	-7,10	11,26
		Bloqueo	-3,25	4,986	1,000	-16,79	10,28
	Mórficos iv	Epidural	1,14	2,532	1,000	-5,74	8,01
		Sucesiva	3,21	3,885	1,000	-7,33	13,76
		Bloqueo	-2,12	5,339	1,000	-16,61	12,37
	Sucesiva	Epidural	-2,08	3,383	1,000	-11,26	7,10
		Mórficos iv	-3,21	3,885	1,000	-13,76	7,33
		Bloqueo	-5,33	5,791	1,000	-21,05	10,39
	Bloqueo	Epidural	3,25	4,986	1,000	-10,28	16,79
		Mórficos iv	2,12	5,339	1,000	-12,37	16,61
		Sucesiva	5,33	5,791	1,000	-10,39	21,05
Duración ingreso en U	Epidural	Mórficos iv	-1,36*	,382	,004	-2,40	-,33
		Sucesiva	-2,43*	,511	,000	-3,82	-1,05
		Bloqueo	-,53	,753	1,000	-2,57	1,51
	Mórficos iv	Epidural	1,36*	,382	,004	,33	2,40
		Sucesiva	-1,07	,586	,431	-2,66	,52
		Bloqueo	,83	,806	1,000	-1,35	3,02
	Sucesiva	Epidural	2,43*	,511	,000	1,05	3,82
		Mórficos iv	1,07	,586	,431	-,52	2,66
		Bloqueo	1,90	,874	,196	-,47	4,28
	Bloqueo	Epidural	,53	,753	1,000	-1,51	2,57
		Mórficos iv	-,83	,806	1,000	-3,02	1,35
		Sucesiva	-1,90	,874	,196	-4,28	,47
EAV basal	Epidural	Mórficos iv	-2,29*	,782	,029	-4,42	-,16
		Sucesiva	-2,33	1,013	,148	-5,09	,43
		Bloqueo	-3,83	1,689	,160	-8,43	,77
	Mórficos iv	Epidural	2,29*	,782	,029	,16	4,42
		Sucesiva	-,05	1,187	1,000	-3,28	3,19
		Bloqueo	-1,55	1,799	1,000	-6,45	3,35
	Sucesiva	Epidural	2,33	1,013	,148	-,43	5,09
		Mórficos iv	,05	1,187	1,000	-3,19	3,28
		Bloqueo	-1,50	1,910	1,000	-6,70	3,70
	Bloqueo	Epidural	3,83	1,689	,160	-,77	8,43
		Mórficos iv	1,55	1,799	1,000	-3,35	6,45
		Sucesiva	1,50	1,910	1,000	-3,70	6,70
duración estancia en U	Epidural	Mórficos iv	-,76	1,316	1,000	-4,34	2,81
		Sucesiva	-3,41	1,757	,340	-8,18	1,36
		Bloqueo	-1,79	2,588	1,000	-8,81	5,24
	Mórficos iv	Epidural	,76	1,316	1,000	-2,81	4,34
		Sucesiva	-2,64	2,015	1,000	-8,11	2,83
		Bloqueo	-1,02	2,770	1,000	-8,54	6,50
	Sucesiva	Epidural	3,41	1,757	,340	-1,36	8,18
		Mórficos iv	2,64	2,015	1,000	-2,83	8,11
		Bloqueo	1,62	3,004	1,000	-6,54	9,78
	Bloqueo	Epidural	1,79	2,588	1,000	-5,24	8,81
		Mórficos iv	1,02	2,770	1,000	-6,50	8,54
		Sucesiva	-1,62	3,004	1,000	-9,78	6,54

*.La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

TABLA 65

4.2.2.2 Ginecología

4.2.2.2.1 Chi cuadrado

- No se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia y el centro hospitalario (aunque la chi-cuadrado es cercana a la significación, $p=0,053$, no llega a ser significativo).
- No se ha encontrado diferencia significativa entre el tipo de analgesia y el grado ASA, los antecedentes personales del paciente, el tipo de cirugía, las complicaciones quirúrgicas ni los efectos secundarios de la analgesia.

4.2.2.2.2 Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)

En la comparación entre los distintos tipos de analgesia y las variables cuantitativas en la especialidad de ginecología el análisis Anova muestra diferencia estadísticamente significativa entre:

- El tipo de analgesia y la duración de control UDA, con $p=0,014$.
- No se demuestra diferencia significativa entre el tipo de analgesia y la edad, el EVA del primer y del último día de tratamiento analgésico ni con la duración del ingreso hospitalario.

Tabla Anova:

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Inter-grupos	30,315	2	15,158	,118	,889
	Intra-grupos	9270,031	72	128,750		
	Total	9300,347	74			
Duración ingreso en UDA	Inter-grupos	14,967	2	7,484	4,518	,014
	Intra-grupos	110,976	67	1,656		
	Total	125,943	69			
EAV basal	Inter-grupos	,531	2	,266	,052	,950
	Intra-grupos	283,193	55	5,149		
	Total	283,724	57			
EAV final	Inter-grupos	,758	2	,379	,220	,804
	Intra-grupos	48,338	28	1,726		
	Total	49,097	30			
duración estancia en días	Inter-grupos	206,946	2	103,473	1,085	,343
	Intra-grupos	6867,641	72	95,384		
	Total	7074,587	74			

TABLA 66

En el análisis Post-hoc (post-Anova) de comparaciones múltiples Bonferroni, se mantienen los mismos resultados que con la Anova:

- No se encuentran diferencias en la comparación entre el tipo de analgesia y la edad, el EVA del primer y del último día de tratamiento analgésico, ni con la estancia hospitalaria.
- Sí se mantiene significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia y los días de estancia bajo control de UDA.

La diferencia entre las medias de los días de ingreso en UDA ha sido $-2'35$ en el grupo sucesivas con respecto al grupo epidural con $p=0,013$ y de $-2,23$ en el grupo sucesivas con respecto al grupo mórficos con $p=0,014$. Es decir que el grupo de analgesia sucesiva tiene mayor estancia UDA que el grupo de epidural y que el grupo de mórficos, con diferencia estadísticamente significativa.

4.2.2.3 Cirugía general

4.2.2.3.1 Chi cuadrado

- No se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia y el sexo, el grado ASA, los antecedentes del paciente, el tipo de cirugía, las complicaciones quirúrgicas, ni los efectos secundarios de la analgesia (aunque en esta última variable el análisis estadístico es cercano a la significación con $p=0,077$).
- Sí hay diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia utilizada en el grupo de cirugía general y el centro hospitalario, con una $p=0,000$.

Datos y tabla:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia			Total
		Epidural	Mórficos iv	Sucesiva	
Hospital	Hospital de Móstoles	9	8	8	25
	Fundación Alcorcón	12	12	1	25
	Fundación Jiménez Díaz	24	1		25
Total		45	21	9	75

TABLA 67

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	29,924 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	32,687	4	,000
Asociación lineal por lineal	21,321	1	,000
N de casos válidos	75		

- a. 3 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 3,00.

TABLA 68

4.2.2.3.2 Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)

En la comparación entre los distintos tipos de analgesia y las variables cuantitativas en la especialidad de cirugía general el análisis Anova muestra diferencia estadísticamente significativa entre:

- El tipo de analgesia y la duración de control UDA, con $p=0,000$.
- No se encuentra diferencia significativa entre el tipo de analgesia y el resto de las variables cuantitativas (la edad, el EVA del primer y del último día de tratamiento analgésico, ni con la duración del ingreso hospitalario).

Tabla Anova:

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Inter-grupos	78,991	2	39,495	,289	,750
	Intra-grupos	9701,009	71	136,634		
	Total	9780,000	73			
Duración ingreso en UDA	Inter-grupos	72,675	2	36,337	24,758	,000
	Intra-grupos	101,270	69	1,468		
	Total	173,944	71			
EAV basal	Inter-grupos	9,693	2	4,847	1,483	,238
	Intra-grupos	143,796	44	3,268		
	Total	153,489	46			
EAV final	Inter-grupos	,625	2	,313	,270	,766
	Intra-grupos	30,133	26	1,159		
	Total	30,759	28			
duración estancia en días	Inter-grupos	525,492	2	262,746	1,228	,299
	Intra-grupos	14980,015	70	214,000		
	Total	15505,507	72			

TABLA 69

En el análisis Post-hoc (post-Anova) de comparaciones múltiples Bonferroni, se mantienen los mismos resultados que con el Anova:

- No se encuentran diferencias en la comparación entre el tipo de analgesia y la edad, el EVA del primer y del último día de tratamiento analgésico, ni con la estancia hospitalaria.
- Sí se mantiene significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia y los días de estancia bajo control de UDA.

Las diferencias entre las medias de los días de ingreso UDA ha sido $-2,94$ en el grupo de sucesiva con relación a epidural, con $p=0,000$ y de $-1,29$ en el grupo mórficos con relación a epidural con $p=0,001$; en el grupo sucesiva en relación a mórficos, la diferencia entre las medias ha sido -1.65 con $p=0,003$. Es decir:

- El grupo de analgesia sucesiva y el grupo de analgesia mórficos tienen mayor ingreso en UDA que el grupo epidural, con diferencia estadística significativa.
- El grupo de analgesia sucesiva tiene mayor ingreso en UDA que el grupo mórficos, con diferencia estadística significativa.

4.2.2.4 Urología

4.2.2.4.1 Chi cuadrado

- No se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia y el sexo, el centro hospitalario, grado ASA, los antecedentes del paciente, el tipo de cirugía, las complicaciones quirúrgicas, ni los efectos secundarios de la analgesia.

4.2.2.4.2 Anova

El estudio Anova no muestra significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia empleada en la especialidad urología con ninguna de las variables cuantitativas: edad, EVA del primer y del último día de tratamiento analgésico, estancia hospitalaria y días de estancia bajo control UDA (esta última variable está cercana a la significación, con $p=0,058$).

No procede la realización de estudio post-hoc.

4.2.3 Comparativa por hospitales

4.2.3.1 HUFA

4.2.3.1.1 Chi cuadrado

- No se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia utilizado y el sexo de los pacientes, el grado anestésico ASA, los antecedentes patológicos del paciente, la aparición o no de complicaciones quirúrgicas y la existencia o no de efectos secundarios.
- Los distintos tipos de analgesia se utilizan de forma diferente según la especialidad, con significación estadística $p=0,043$.

Si analizamos la tabla de contingencia, esta diferencia se apoya sobre todo en la traumatología (21 epidural / 4 mórnicos) donde la diferencia es tan amplia que arrastra a la significación a toda la serie.

Datos y tablas:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia			Total
		Epidural	Mórnicos iv	Sucesiva	
Especialidad	Traumatología	21	4		25
	Ginecología	11	13	1	25
	Cirugía general	12	12	1	25
	Urología	11	14		25
Total		55	43	2	100

TABLA 70

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,983 ^a	6	,043
Razón de verosimilitud	14,542	6	,024
Asociación lineal por lineal	5,760	1	,016
N de casos válidos	100		

a. 4 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,50.

TABLA 71

Esta significación se mantiene si la relación la establecemos con el tipo de cirugía (probablemente por el mismo motivos). Por ello:

- Los tipos de analgesia se utilizan de modo diferente según el tipo de cirugía, con una diferencia estadísticamente significativa $p=0,020$.

Datos y tablas:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia			Total
		Epidural	Mórficos iv	Sucesiva	
Tipo de intervención	Prótesis total de rodilla	21	4		25
	Histerectomía simple	7	7		14
	Histerectomía con doble anexectomía	4	6	1	11
	Nefrectomía	6	7		13
	Cirugía vesicoprostática	5	7		12
	Resección recto	4	5		9
	Colectomía	1	5		6
	Gastrectomía	3	1	1	5
	Duodenopancreatectomía	4	1		5
	Total	55	43	2	100

TABLA 72

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	29,656 ^a	16	,020
Razón de verosimilitud	25,914	16	,055
Asociación lineal por lineal	1,255	1	,263
N de casos válidos	100		

- a. 18 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,10.

TABLA 73

4.2.3.1.2 Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)

En la comparación entre los distintos tipos de analgesia y las variables cuantitativas en el HUFA el análisis Anova muestra diferencia estadísticamente significativa entre:

- El tipo de analgesia y los días de permanencia bajo control de UDA, con una $p=0,042$.
- No se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa en la comparación entre:
 - El tipo de analgesia y la edad (hay tendencia a la significación $p=0,073$).
 - El tipo de analgesia y el EVA del primer y del último día de tratamiento analgésico.
 - El tipo de analgesia y los días de estancia hospitalaria.

Tabla Anova:

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Inter-grupos	1125,217	2	562,608	2,695	,073
	Intra-grupos	20040,965	96	208,760		
	Total	21166,182	98			
Duración ingreso en UDA	Inter-grupos	11,339	2	5,670	3,272	,042
	Intra-grupos	155,951	90	1,733		
	Total	167,290	92			
EAV basal	Inter-grupos	6,751	2	3,375	,758	,473
	Intra-grupos	262,733	59	4,453		
	Total	269,484	61			
EAV final	Inter-grupos	2,912	2	1,456	,490	,615
	Intra-grupos	142,500	48	2,969		
	Total	145,412	50			
duración estancia en días	Inter-grupos	102,493	2	51,247	,410	,665
	Intra-grupos	12003,345	96	125,035		
	Total	12105,838	98			

TABLA 74

En el análisis Post-hoc (post-Anova) de comparaciones múltiples Bonferroni, se mantienen los mismos resultados que con la Anova:

- No se demuestran diferencias en la comparación entre el tipo de analgesia y la edad, el EVA del primer y del último día de tratamiento analgésico, ni con la estancia hospitalaria.
- Sí se mantiene significación estadística en la comparación entre el tipo de analgesia y los días de estancia bajo control de UDA.

Las diferencias entre las medias de los días de ingreso UDA ha sido de $-2,40$ en el grupo de analgesia sucesiva en relación a epidural con una $p=0,040$ y de $-2,42$ en el grupo sucesiva en relación a mórficos con una $p=0,039$. Es decir el grupo de analgesia sucesiva tiene mas días de estancia bajo control UDA que los grupos de epidural y mórficos, con diferencia estadísticamente significativa.

4.2.3.2 HUM

4.2.3.2.1 Chi cuadrado

- No se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia utilizado y el sexo de los pacientes, el grado anestésico ASA, los antecedentes patológicos del paciente, la aparición o no de complicaciones quirúrgicas y la existencia o no de efectos secundarios.
- Hay significación estadística en la comparación del tipo de analgesia utilizada en función de las distintas especialidades, con $p=0,000$.

Esta diferencia si analizamos la tabla de contingencia es fundamentalmente a expensas de ginecología (22 mórficos / 2 epidural) con una diferencia tan marcada que arrastra a la significación al resto de la serie.

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia				Total
		Epidural	Mórficos iv	Sucesiva	Bloqueo	
Especialidad	Traumatología	7	8	7	3	25
	Ginecología	2	22	1		25
	Cirugía general	9	8	8		25
	Urología	13	11	1		25
Total		31	49	17	3	100

TABLA 75

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	37,992 ^a	9	,000
Razón de verosimilitud	38,694	9	,000
Asociación lineal por lineal	9,727	1	,002
N de casos válidos	100		

- a. 8 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,75.

TABLA 76

La significación se mantiene (probablemente por el mismo motivo) en el análisis comparativo entre el tipo de analgesia y el tipo de intervención quirúrgica (ver tabla de contingencia: histerectomía con doble anexectomía (19 Mórnicos /1 Epidural). Por ello: Hay diferencia estadística en la comparación entre el tipo de analgesia utilizada y el tipo de cirugía, con $p=0,002$.

Datos y tablas:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia				Total
		Epidural	Mórnicos iv	Sucesiva	Bloqueo	
Tipo de intervención	Prótesis total de rodilla	7	8	7	3	25
	Histerectomía simple	1	3			4
	Histerectomía con doble anexectomía	1	19	1		21
	Nefrectomía	9	5	1		15
	Cirugía vesicoprostática	4	6			10
	Resección recto	7	5	4		16
	Colectomía	2	2	1		5
	Gastrectomía		1	1		2
	Duodenopancreatectomía			2		2
	Total	31	49	17	3	100

TABLA 77

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	49,778 ^a	24	,002
Razón de verosimilitud	50,058	24	,001
Asociación lineal por lineal	,161	1	,689
N de casos válidos	100		

- a. 30 casillas (83,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,06.

TABLA 78

4.2.3.2.2 Anova. Estudio Post-hoc (Bonferroni)

En la comparación entre los distintos tipos de analgesia y las variables cuantitativas en el HUM el análisis Anova muestra diferencia estadísticamente significativa entre:

- El tipo de analgesia y los días de permanencia bajo control de UDA, con una $p=0,000$.

- El tipo de analgesia y el EVA del primer día de tratamiento analgésico, con una $p=0,045$.

No se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa en la comparación entre:

- El tipo de analgesia y la edad.
- El tipo de analgesia y el EVA del último día de tratamiento analgésico.
- El tipo de analgesia y los días de estancia hospitalaria.

Tabla Anova:

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Inter-grupos	484,195	3	161,398	1,127	,342
	Intra-grupos	13751,805	96	143,248		
	Total	14236,000	99			
Duración ingreso en UDA	Inter-grupos	76,566	3	25,522	15,952	,000
	Intra-grupos	153,594	96	1,600		
	Total	230,160	99			
EAV basal	Inter-grupos	45,100	3	15,033	2,807	,045
	Intra-grupos	396,349	74	5,356		
	Total	441,449	77			
EAV final	Inter-grupos	2,244	3	,748	,510	,678
	Intra-grupos	54,244	37	1,466		
	Total	56,488	40			
duración estancia en días	Inter-grupos	459,956	3	153,319	1,198	,315
	Intra-grupos	12156,772	95	127,966		
	Total	12616,727	98			

TABLA 79

En el análisis Post-hoc (post-Anova) de comparaciones múltiples Bonferroni:

- No se mantiene la significación estadística en la comparación entre tipo de analgesia y EVA del primer día de tratamiento analgésico.
- Sí se mantiene la significación estadística en la comparación entre tipos de analgesia y días de ingreso UDA.

La diferencia de las medias de los días de UDA ha sido $-1,83$ para el grupo de analgesia sucesiva en relación a epidural con una $p=0,000$; ha sido $-2,44$ para sucesiva en relación a mórnicos con una $p=0,000$; ha sido $-2,45$ para el grupo sucesiva en relación a bloqueo nervioso aislado con $p=0,016$. Es decir, el grupo de analgesia sucesiva tiene más días de permanencia en UDA que el grupo de analgesia epidural, que el grupo de mórnicos y que el grupo de bloqueo nervioso y ello con diferencia estadísticamente significativa.

Datos y tabla:

Comparaciones múltiples

Bonferroni

Variable dependiente	(I) Tipo de analge	(J) Tipo de analge	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Edad	Epidural	Mórficos iv	,34	2,747	1,000	-7,06	7,74
		Sucesiva	-2,04	3,612	1,000	-11,77	7,70
		Bloqueo	-12,08	7,237	,591	-31,57	7,42
	Mórficos iv	Epidural	-,34	2,747	1,000	-7,74	7,06
		Sucesiva	-2,38	3,369	1,000	-11,45	6,70
		Bloqueo	-12,41	7,118	,506	-31,59	6,76
	Sucesiva	Epidural	2,04	3,612	1,000	-7,70	11,77
		Mórficos iv	2,38	3,369	1,000	-6,70	11,45
		Bloqueo	-10,04	7,495	1,000	-30,23	10,15
	Bloqueo	Epidural	12,08	7,237	,591	-7,42	31,57
		Mórficos iv	12,41	7,118	,506	-6,76	31,59
		Sucesiva	10,04	7,495	1,000	-10,15	30,23
Duración ingreso en U	Epidural	Mórficos iv	,62	,290	,217	-,17	1,40
		Sucesiva	-1,83*	,382	,000	-2,86	-,80
		Bloqueo	,62	,765	1,000	-1,44	2,68
	Mórficos iv	Epidural	-,62	,290	,217	-1,40	,17
		Sucesiva	-2,44*	,356	,000	-3,40	-1,48
		Bloqueo	,01	,752	1,000	-2,02	2,03
	Sucesiva	Epidural	1,83*	,382	,000	,80	2,86
		Mórficos iv	2,44*	,356	,000	1,48	3,40
		Bloqueo	2,45*	,792	,016	,32	4,58
	Bloqueo	Epidural	-,62	,765	1,000	-2,68	1,44
		Mórficos iv	-,01	,752	1,000	-2,03	2,02
		Sucesiva	-2,45*	,792	,016	-4,58	-,32
EAV basal	Epidural	Mórficos iv	-1,02	,593	,537	-2,63	,59
		Sucesiva	-1,46	,762	,353	-3,53	,60
		Bloqueo	-3,96	1,696	,133	-8,56	,63
	Mórficos iv	Epidural	1,02	,593	,537	-,59	2,63
		Sucesiva	-,44	,732	1,000	-2,43	1,54
		Bloqueo	-2,94	1,683	,507	-7,50	1,62
	Sucesiva	Epidural	1,46	,762	,353	-,60	3,53
		Mórficos iv	,44	,732	1,000	-1,54	2,43
		Bloqueo	-2,50	1,749	,943	-7,24	2,24
	Bloqueo	Epidural	3,96	1,696	,133	-,63	8,56
		Mórficos iv	2,94	1,683	,507	-1,62	7,50
		Sucesiva	2,50	1,749	,943	-2,24	7,24
duración estancia en U	Epidural	Mórficos iv	-1,70	2,607	1,000	-8,72	5,32
		Sucesiva	-6,21	3,414	,433	-15,41	2,99
		Bloqueo	1,30	6,840	1,000	-17,13	19,73
	Mórficos iv	Epidural	1,70	2,607	1,000	-5,32	8,72
		Sucesiva	-4,51	3,193	,966	-13,11	4,09
		Bloqueo	3,00	6,732	1,000	-15,14	21,14
	Sucesiva	Epidural	6,21	3,414	,433	-2,99	15,41
		Mórficos iv	4,51	3,193	,966	-4,09	13,11
		Bloqueo	7,51	7,084	1,000	-11,58	26,60
	Bloqueo	Epidural	-1,30	6,840	1,000	-19,73	17,13
		Mórficos iv	-3,00	6,732	1,000	-21,14	15,14
		Sucesiva	-7,51	7,084	1,000	-26,60	11,58

* - La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

TABLA 80

4.2.3.3 FJD

4.2.3.3.1 Chi cuadrado

- No se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia utilizado y el grado anestésico ASA, los antecedentes patológicos del paciente, la aparición o no de complicaciones quirúrgicas y la existencia o no de efectos secundarios.
- Hay diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de analgesia utilizada y el sexo de los pacientes, con $p=0,017$, siendo la analgesia epidural mas utilizada en hombres y los mórnicos intravenosos más utilizados en mujeres.
- Hay diferencia estadística en el uso de los distintos tipos de analgesia en relación a las distintas especialidades, con $p=0,000$.

En la tabla de contingencia vemos que en traumatología, cirugía general y urología la analgesia epidural se utiliza de forma abrumadamente superior a los mórnicos.

Datos y tablas:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia			Total
		Epidural	Mórnicos iv	Sucesiva	
Especialidad	Traumatología	23	2		25
	Ginecología	10	14	1	25
	Cirugía general	24	1		25
	Urología	19	6		25
Total		76	23	1	100

TABLA 81

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27,638 ^a	6	,000
Razón de verosimilitud	27,642	6	,000
Asociación lineal por lineal	,086	1	,769
N de casos válidos	100		

- a. 4 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,25.

TABLA 82

Esta diferencia se mantiene en el análisis según el tipo de intervención quirúrgica.

Los distintos tipos de analgesia se utilizan con diferencia estadísticamente significativa según el tipo de cirugía, con $p=0,008$.

Datos y tablas:

Tabla de contingencia

Recuento		Tipo de analgesia			Total
		Epidural	Mórficos iv	Sucesiva	
Tipo de intervención	Prótesis total de rodilla	23	2		25
	Histerectomía simple	4	9	1	14
	Histerectomía con doble anexectomía	6	5		11
	Nefrectomía	11	4		15
	Cirugía vesicoprostática	8	2		10
	Resección recto	12	1		13
	Colectomía	4			4
	Gastrectomía	5			5
	Duodenopancreatectomía	3			3
Total		76	23	1	100

TABLA 83

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	32,638 ^a	16	,008
Razón de verosimilitud	31,724	16	,011
Asociación lineal por lineal	5,697	1	,017
N de casos válidos	100		

- a. 20 casillas (74,1%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,03.

TABLA 84

4.2.3.3.2 Anova

En la comparación entre los distintos tipos de analgesia y las variables cuantitativas en el Hospital Universitario FJD el análisis Anova muestra diferencia estadísticamente significativa entre:

- Tipo de analgesia y edad de los pacientes, con $p=0,01$.
- Tipo de analgesia y días de estancia en control de UDA, con $p=0,001$.

No es posible realizar análisis Post-hoc ya que el programa no puede realizar análisis Bonferroni al ser uno de los grupos de solo 1 caso (grupo sucesiva). Al quedar solo dos grupos validos (epidural y mórficos) el análisis estadístico adecuado a aplicar es la t-student.

4.2.3.3.3 T-student

El análisis estadístico t-student aplicado a la serie de la FJD encuentra significación estadística en el uso del tipo de analgesia y la edad de los pacientes con $p=0,006$, siendo la analgesia epidural más utilizada en sujetos mayores y la infusión de mórficos más utilizada en pacientes más jóvenes, con diferencia estadísticamente significativa.

Estadísticos de grupo

Tipo de analgesia		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	Epidural	75	64,75	12,800	1,478
	Mórficos iv	23	55,87	14,836	3,094

TABLA 85

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Edad Se han asumido varianzas iguales	2,931	,090	2,801	96	,006	8,88	3,169	2,587	15,167
No se han asumido varianzas iguales			2,589	32,683	,014	8,88	3,429	1,899	15,855

TABLA 86

El análisis t-student aplicado a la comparación entre el tipo de analgesia (epidural/Morfi) y las demás variables cuantitativas:

- No demuestra significación en relación a los días de control UDA.
- No demuestra significación en relación al EVA del primer día de tratamiento analgésico.
- Hay tendencia a la significación en relación con el EVA del último día de tratamiento analgésico ($p=0,061$), aunque no llega a alcanzarse la significación estadística.
- Hay tendencia a la significación en relación con los días de estancia hospitalaria ($p=0,086$), aunque no llega a alcanzarse la significación estadística.

Es decir, el grupo de analgesia de infusión de mórficos intravenosos tiene tendencia a tener un EVA al final del tratamiento más bajo que el grupo de analgesia epidural; el grupo de analgesia de infusión de mórficos tiene tendencia a tener una estancia media hospitalaria más baja que el grupo de analgesia epidural (en ninguno de los dos casos se alcanza una diferencia estadísticamente significativa).

Datos y tablas:

Estadísticos de grupo

Tipo de analgesia		N	Media	Desviación típ.	Error tít. de la media
Duración ingreso en UDA	Epidural	71	2,41	,667	,079
	Mórficos iv	21	2,57	,676	,148
EAV basal	Epidural	51	,73	1,041	,146
	Mórficos iv	22	,86	1,125	,240
EAV final	Epidural	16	,81	,750	,188
	Mórficos iv	6	,17	,408	,167
duración estancia en días	Epidural	74	10,14	11,058	1,285
	Mórficos iv	23	6,09	2,372	,495

TABLA 87

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Duración ingreso en l	Se han asumido varianzas iguales	,000	,994	-,981	90	,329	-,16	,166	-,493	,167
	No se han asumido varianzas iguales			-,973	32,409	,338	-,16	,167	-,504	,178
EAV basal	Se han asumido varianzas iguales	,104	,748	-,508	71	,613	-,14	,272	-,681	,404
	No se han asumido varianzas iguales			-,492	37,228	,626	-,14	,281	-,707	,430
EAV final	Se han asumido varianzas iguales	,986	,332	1,982	20	,061	,65	,326	-,034	1,326
	No se han asumido varianzas iguales			2,574	16,732	,020	,65	,251	,116	1,176
duración estancia en	Se han asumido varianzas iguales	2,664	,106	1,737	95	,086	4,05	2,330	-,578	8,674
	No se han asumido varianzas iguales			2,939	89,695	,004	4,05	1,377	1,312	6,785

TABLA 88

5

Discusión

5 Discusión

En la actualidad persiste el concepto erróneo que considera el dolor quirúrgico como algo inevitable en el ejercicio de la cirugía. Muchos pacientes, por experiencia propia pasada o referida por sus allegados, por barreras culturales o de otro tipo creen que se trata de un dolor fisiológico esperado, transitorio y bien localizado. Quedan clínicos que asocian el dolor quirúrgico al perfil psicológico y cultural del sujeto operado coincidiendo con la opinión de los pacientes.

El sistema sensorial de todos los organismos superiores es esencial para detectar los estímulos nocivos y tiene un carácter defensivo, pero puede alterarse en sus diferentes niveles de integración desde los nervios periféricos sensibilizados que originan la alteración de canales iónicos de transmisión, en la medula espinal con fenómenos de wind up y en los centros supraespinales con efecto de potenciación LTP que aumenta la actividad de los potenciales postsinápticos de índole excitadora. Esto puede suceder independientemente de la fase de inducción del dolor: se origina una respuesta exagerada y el dolor se convierte en una enfermedad (308).

Hoy se acepta que el dolor quirúrgico tiene muchos más componentes que la acción lesiva de la cirugía, el componente neuropático puede ser el responsable de la cronificación del dolor inicial y esto se convierte en un serio problema en sujetos previamente sanos que se han sometido a cirugías en principio poco agresivas como la cesárea o la cirugía de las hernias inguinales, como se ha evidenciado en varios estudios (309), y esa sucesión de eventos se puede prevenir con un tratamiento enérgico del dolor agudo. Uno de los objetivos del tratamiento correcto del dolor agudo quirúrgico es evitar esa escalada de fenómenos adversos que conciernen tanto al paciente como a los cirujanos debido a que se compromete la evolución postoperatoria aumentando la morbilidad de tipo respiratorio, cardiovascular con isquemia coronaria, con alteración del proceso de cicatrización y retrasando la salida del hospital. Está bien documentado que el dolor es una de las tres causas que retrasan el alta en cirugía ambulatoria junto con los vómitos y náuseas y la sedación (310).

La intensidad del dolor quirúrgico y sus consecuencias se relacionan directamente con el procedimiento quirúrgico concreto, además de otros numerosos factores, estado de ánimo y variables emocionales que en muchas ocasiones se pueden detectar preoperatoriamente (311). La importancia del tratamiento psicológico en el dolor agudo probablemente no ha recibido suficiente atención, a pesar de que en medicina deportiva hay muchos ejemplos que lo avalan. La eventualidad de desarrollar estados de dolor crónico después de intervenciones quirúrgicas es una realidad innegable (312) y en muchos casos está en relación con la intensidad del dolor agudo (66). El dolor crónico postquirúrgico está perfectamente definido, es aquel que dura más de dos meses sin una causa obvia como recurrencia de la enfermedad, infección o continuación del dolor preexistente (7) (76).

La importancia de la técnica quirúrgica no se ha evaluado suficientemente pero está en la mente de todos la experiencia de que una disección meticulosa y anatómica evitando traumatismo innecesario se acompaña de una evolución más benigna; son factores cirujano-dependientes, fundamentales, pero difíciles de cuantificar en determinados sistemas sanitarios en donde es escasa la probabilidad de un tratamiento uniforme. Hay algún estudio aislado en cirugías poco agresivas como las eventraciones de la pared abdominal anterior que constatan que la disección con instrumentos cortantes siguiendo el plano quirúrgico producen menos dolor postoperatorio frente a la disección roma. Corrobora la importancia de la técnica quirúrgica el conocimiento de que solo una pequeña proporción de los pacientes que tienen lesión neural intraoperatoria desarrollan estados de dolor crónico (13). En el estudio se ha omitido deliberadamente la cirugía laparoscópica. En los tres hospitales y en tres especialidades, ginecología, urología y cirugía digestiva se ha comprobado que en el transcurso del año 2009 y el principio de 2010 se están consolidando procedimientos poco invasivos en cirugías complejas, lo que hasta hace poco se denominaba cirugía laparoscópica avanzada. En principio una de las ventajas de este abordaje es disminuir el dolor quirúrgico y es probable que esta línea de investigación se pueda desarrollar en un próximo futuro con suficiente material para que los resultados tengan alguna significación. El presente estudio podría utilizarse como elemento comparativo.

El tratamiento analgésico de los pacientes operados es en verdad complejo y a pesar de los esfuerzos dedicados en bastantes ocasiones resulta insatisfactorio. Actualmente se dispone de un amplio arsenal terapéutico y no obstante el tratamiento del dolor quirúrgico es inadecuado e insuficiente. Entre los principales problemas que dificultan un tratamiento adecuado destacan la subjetividad del síntoma, la resistencia al uso de opioides entre el personal sanitario que les atribuyen más riesgos de los que en realidad tienen y el temor a que el tratamiento del dolor enmascare el diagnóstico de complicaciones quirúrgicas postoperatorias.

Las unidades especializadas que hoy son comunes en muchos hospitales no han resuelto del todo el problema del dolor quirúrgico puesto que la cirugía es un evento traumático que tiene múltiples repercusiones no sólo locales, sino también a distancia afectando a múltiples órganos y sistemas. Diversas encuestas en diversos escenarios indican que entre el 70 y el 80% de los pacientes quirúrgicos han experimentado dolor moderado o severo y no hay ninguna razón científica que lo justifique (313). Estudios multicéntricos en España han corroborado esas cifras. La medida objetiva de la eficacia del tratamiento analgésico postoperatorio no es fácil de deducir en el estudio de la literatura publicada; son precisos parámetros objetivos individualizados según el procedimiento quirúrgico y las necesidades del paciente, además de considerar lo que se ha llegado a denominar la "liga" de los analgésicos según su eficacia y su potencia farmacológica, y para esto son precisos más estudios y nuevos diseños metodológicos (311). Los efectos secundarios de los fármacos analgésicos constituyen el techo de su dosificación y esto afecta tanto a los entendidos como analgésicos mayores, mórficos y derivados, depresión respiratoria e hipotensión, como a los analgésicos menores tipo

AINEs que son muy eficaces pero que tienen contraindicaciones en algunos pacientes que necesitan cirugía.

Históricamente el descubrimiento y presentación de la anestesia en el año 1846 en el Massachusetts General Hospital de Boston hizo concebir una existencia sin dolor. Irónicamente bastantes años después Shaw en el prólogo del libro “El dilema del doctor” escribía: *“cuando los doctores hablan o escriben dirigiéndose al público sobre las operaciones quirúrgicas transmiten que gracias al cloroformo son indoloras. Las personas que se han operado alguna vez lo conocen mejor”*. Actualmente sobran evidencias que constatan que el tratamiento del dolor es inadecuado en todos los escenarios posibles. Los países desarrollados han emprendido diversas iniciativas reconociendo que el dolor agudo es un problema mundial no resuelto a pesar de que las unidades especializadas podían hacer suponer que estaba cerca la solución; la realidad es menos retórica. No solamente existen barreras científicas para la eliminación del dolor sino que además tradiciones culturales (en ocasiones se ha denominado opiofobia y opioignorancia), mitos, creencias y dificultades legales y políticas impiden el progreso esperado. La influencia cultural es muy evidente en la especialidad de ginecología donde creencias religiosas de origen ancestral confluyen con creencias laicas que se tienen por progresistas en la sublimación del dolor femenino ligado al ámbito obstétrico, de hecho la aceptación de la analgesia epidural en los partos es relativamente reciente en diversas comunidades desarrolladas. Las Constituciones de múltiples naciones recogen el derecho a la salud, pero ninguna tiene escrito el derecho al tratamiento del dolor. Son necesarios nuevos esfuerzos y que se dé una convergencia de la medicina, la ley y la ética para el reconocimiento real de ese derecho. Es esperanzador que líderes religiosos se pronuncien defendiendo las iniciativas para un tratamiento eficaz del dolor en todas las situaciones posibles incluidas las enfermedades incurables como hizo el Papa Benedicto XVI en febrero del año 2007. (2)

El principal objetivo del tratamiento del dolor quirúrgico es considerar que se trata de un derecho de las personas y en este sentido debe de ser también una prioridad institucional no sólo por razones éticas y humanitarias, sino porque se puede presuponer que los costes se incrementan por un mal tratamiento analgésico. Periódicamente en muchos países se revisan guías clínicas y se hacen recomendaciones por expertos que actualizan los diferentes tópicos y las necesarias prioridades. Como ejemplo el ASA tiene una en su Web que se actualiza periódicamente (69), en Italia la última recomendación se hace en el año 2010(314), en Francia la Société Française d’Anesthésie et de Réanimation (SFAR) (315) actualiza en 2008 el consenso alcanzado diez años antes, en España varias asociaciones incluida la española de cirujanos (AEC), publican en el año 2005 un documento de consenso que incide en la importancia del tratamiento multidisciplinar (316). Ya es antiguo un documento Europeo de estándares mínimos para el tratamiento del dolor quirúrgico (73). Las guías asisten a los profesionales en la toma de decisiones sin tener el carácter mandatorio y obligado de los protocolos y los requerimientos; fijan estándares que es conveniente seguir en la mayoría de los casos y son ventajosas para la educación médica, sugieren el mejor tratamiento cambiando actitudes profesionales, evitan variaciones en la práctica y deben de mejorar la

evolución de los pacientes, reducir los costes y prevenir litigios. Las guías se basan en estudios sobre la evidencia actual de determinado tópico, asistido por uno o varios comités de expertos. Se pueden seguir o no dependiendo de las necesidades o de las limitaciones o restricciones que puedan ocurrir en un lugar concreto; en definitiva proporcionan recomendaciones básicas que en ningún momento garantizan una evolución concreta. Otro punto clave de la mayoría de las guías consiste en promover el uso de la más moderna tecnología en el tratamiento del dolor. Las guías tienen por tanto limitaciones porque en un campo en continua evolución hechos concretos pueden quedar indeterminados a pesar de que existan contundentes razones para recomendarlos, por ejemplo, métodos simples como la infiltración anestésica de la herida quirúrgica, se detecten lagunas en los métodos científicos para evaluar determinadas variables (métodos objetivos de evaluar el dolor), o sencillamente no puedan recomendar diversas actuaciones debido al debate presente (efectos ventajosos de la analgesia regional en la función respiratoria y circulatoria o efectos secundarios de la misma en los pacientes anticoagulados o antiagregados). En la práctica y por desgracia no parece que las diversas guías hayan disminuido o mejorado el dolor quirúrgico como ha señalado Apfelbaum tras revisar numerosos estudios (66).

En la actualidad la única estrategia práctica en el tratamiento del dolor es el empleo de fármacos analgésicos, incluso en dolores claramente patológicos dado que las actuaciones sobre los mecanismos fisiopatológicos del dolor (sobre el hardware del sistema) no han alcanzado el nivel de desarrollo suficiente para su aplicación práctica, como serían las actuaciones sobre factores de crecimiento, sobre las células de la glía o la medicación neuroprotectora (13) (39). Los fármacos mórficos se han convertido en el método estándar de tratamiento postoperatorio del dolor quirúrgico. Su difusión hay que relacionarla con dos factores que no son de índole farmacológico: la actividad creciente de las unidades del dolor y la popularización de los métodos de liberación de fármacos a demanda. Hay informes de instituciones que manejan un volumen muy importante de pacientes que han constatado que el uso de los mórficos postoperatorios se ha triplicado en los últimos 10 años sin variar apreciablemente la incidencia y severidad del dolor quirúrgico ni disminuir alguno de los efectos secundarios atribuibles a la medicación (nauseas y vómitos)(283). La eficacia de los opioides para controlar el dolor agudo moderado a severo no depende de la vía de administración y la decisión de utilizar la vía parenteral depende de la capacidad de deglución del paciente. En la actualidad no existe ningún protocolo ideal de analgesia postoperatoria pero es evidente que los pacientes que no presentan dolor quirúrgico están mucho más satisfechos con el cuidado asistencial que reciben. Muchos cirujanos ortopédicos reconocen que la década de oro de la cirugía artroplástica es la inmediatamente pasada, 2000 a 2010, y esto ha sido posible por las innovaciones técnicas que se han desarrollado y también por un mejor control del dolor quirúrgico de los pacientes.

En nuestro estudio todos los pacientes incluidos excepto tres fueron tratados con mórficos sistémicos o con opioides neuroaxiales. Este dato hay que evaluarlo con cautela puesto que el método seguido para el reclutamiento de los pacientes tiene la limitación de haberlo obtenido en los registros de las tres

UDA. A pesar de esto dato el número de procesos que se anotan en esos archivos atendiendo a su distribución por días y semanas es muy poco probable que pacientes similares operados de los mismos procesos no se incluyesen en esos tratamientos. Es cierto que para el estudio se buscó pacientes que fuesen operados con intervenciones reputadas a priori de especialmente dolorosas, pero sin embargo en dos especialidades, ginecología y urología el único criterio de selección fue que la operación no se hiciera por laparoscopia y en estas especialidades la histerectomía abdominal simple y la prostatectomía suprapúbica no son precisamente operaciones tan demandantes de analgesia como es el caso de las prótesis totales de rodilla. En ginecología y en urología temíamos que hubiera más dificultades para completar y configurar los pacientes, sin embargo con las acotaciones especificadas comprobamos que en los tres hospitales había una distribución bastante homogénea sobre los procedimientos operatorios.

En la analgesia intravenosa se utilizó cloruro mórfico en los tres hospitales en proporción y dilución semejantes a través de infusión continua o con PCA. Parece haber acuerdo en que la morfina es el fármaco de elección en estos casos y que otros mórficos como el tramadol no ofrecen ventajas y en este punto coincidimos con la mayoría de recomendaciones. En pacientes ancianos el uso de morfina debe de hacerse con cautela pues se ha constatado una mayor sensibilidad de los receptores opioides encefálicos en los ancianos, y esto parece independiente de la farmacocinética del medicamento (124) (149); en nuestra experiencia la morfina por vía sistémica fue el fármaco significativamente menos utilizado en los pacientes de mayor edad en quienes se prefirió la analgesia epidural sin tener en cuenta para esta decisión ni los antecedentes ni el grado ASA; el estudio no contempla las dosis de mórficos utilizadas en los pacientes ancianos pero necesariamente y de acuerdo con las recomendaciones generales en los pacientes mayores de 60 años se debe de bajar la dosificación un 20% por cada década (9). La significación estadística entre el tipo de analgesia y la edad se obtiene solo en la serie general donde de forma significativa la morfina endovenosa se empleó en pacientes más jóvenes que la analgesia epidural, sin embargo esta significación no se encuentra en el análisis por especialidades y en el análisis por centros solo aparece en la FJD. En cuanto al ASA no ha resultado significativo en ningún análisis comparativo, ni global ni por especialidad ni por hospital. Este dato debe de interpretarse con cautela puesto que en el estudio la mayoría de los pacientes (78%) fueron ASA 2 y 3, y son muy pocos los ASA 4 (2%) ausentes en algunas especialidades y hospitales. En una serie más amplia y con distribución más homogénea es posible que el tipo de analgesia aplicado se pudiera relacionar con el grado ASA.

Hay abundantísima literatura sobre el efecto de los mórficos en el dolor quirúrgico y algunas conclusiones. Parece claro que la vía de administración intravenosa es la de elección frente a las otras posibles vías en la cirugía mayor compleja. Aunque valorar la satisfacción de los pacientes con el régimen analgésico prescrito tiene dificultades, también parece claro que se prefieren los métodos basados en PCA a otras alternativas probablemente por la independencia y el autocontrol inherente al sistema aunque los efectos secundarios y la limitación a la tolerancia de los mórficos son independientes

de la forma de dispensación. El sistema PCA se desarrolló como reacción al elevado número de pacientes que presentaban dolor quirúrgico intenso; era un nuevo método que implicaba la participación activa del paciente en el tratamiento de su dolor. Se trataba de confirmar la idea de que los propios pacientes podían contribuir a mejorar su medicación analgésica de forma eficaz, incluso aunque se tratase de analgésicos opioides con riesgo potencial de adicción y efectos colaterales peligrosos. La generalización de los sistemas PCA en el tratamiento del dolor quirúrgico no se impuso hasta la mitad de los años 80 pasados al tiempo que comenzó a constatarse la relevancia que tenía la edad, el sexo, las técnicas anestésicas y quirúrgicas, factores psicológicos, experiencias dolorosas previas, ansiedad, depresión y estado sensorial de los pacientes. El concepto terapéutico de la PCA fue un intento de resolver esos problemas: si era el propio paciente el que decide cuánto dolor está dispuesto a aceptar la PCA debería resolver las necesidades analgésicas y como derivado reducir complicaciones y mejorar la eficiencia del trabajo de enfermería.

Un tópico interesante es la utilidad de los morfínicos por vía oral como alternativa al uso parenteral, reavivado con las nuevas fórmulas galénicas disponibles y con la relevancia que se concede en la actualidad a la alimentación enteral precoz; a pesar del interés de estas investigaciones por el momento hay pocas dudas de que en casos de cirugías complejas, anestесias largas y posibilidad de íleo postoperatorio prolongado la administración oral de morfínicos no tiene lugar aunque el perfil farmacocinético haya mejorado notablemente (147).

En el presente estudio en dos centros se utilizó sistemáticamente la PCA mientras que en el tercero, aún disponiendo del recurso, optaron por la infusión continua; no se encuentra justificación a este hecho y probablemente el hábito y unos resultados satisfactorios puedan explicarlo.

La asociación de otros fármacos al régimen analgésico basado en la morfina, con diferente forma de acción (antiinflamatorio genéricamente), en ocasiones con vía diferente de administración, es la base de las técnicas de la analgesia multimodal.

En el dolor quirúrgico la participación etiológica y fisiopatológica de las reacciones inflamatorias es indiscutible, más que los factores neuropáticos comentados precedentemente. Es sabido que la analgesia basada exclusivamente en morfínicos no influye ni mejora el componente inflamatorio del dolor quirúrgico y además no son efectivos para controlar el dolor suscitado durante los movimientos después de la intervención quirúrgica (125). Por tanto es intuitivamente lógica la conveniencia de asociar fármacos antiinflamatorios al protocolo analgésico principal basado en la morfina.

En el dolor quirúrgico la síntesis de prostaglandina E-2 se hace en el tejido lesionado y sensibiliza a los terminales aferentes nociceptivos por la acción de la bradiquinina, sustancia P y otros mediadores; esto provoca el estado de hiperalgesia típico del dolor quirúrgico que está circunscrita al lugar de la lesión (hiperalgesia primaria). El dolor operatorio es más complejo y también aparece

hiperalgesia en zonas adyacentes a las lesionadas, hiperalgesia secundaria, que se suscita con estímulos mecánicos pero no por estímulos térmicos (78).

Los AINEs no selectivos constituyen una alternativa interesante dado que promueven analgesia sin efectos de dependencia y adicción. Con su uso se ha aprendido y constatado que el efecto analgésico es en muchos casos superior al que se les atribuía (77).

La inhibición de la ciclooxigenasa ofrece una explicación simple aunque incompleta de los efectos analgésicos y antiinflamatorios de los AINEs, ya que estos fármacos inhiben también procesos inflamatorios no dependientes de las prostaglandinas como es la producción de superóxido por los neutrófilos y la de fosfolipasa C por las células mononucleadas (225).

Prácticamente todos los AINEs se han comparado frente a placebo en modelos clásicos de dolor operatorio moderado y en adición a los opiodes en dolores más intensos o bien asociados a técnicas de analgesia regional o local; se han estudiado en casi todo tipo de cirugías, en la práctica obstétrica y en ginecología diagnóstica, pero no son numerosos ni concluyentes los estudios que comparan el efecto analgésico de AINEs frente a morfina aunque la mayoría de los resultados apuntan a la superioridad de la morfina como analgésico. La inhibición de las prostaglandinas es el origen de los efectos secundarios de estos fármacos sobre el riñón, las plaquetas, los pequeños vasos y el tracto gastrointestinal, sin embargo efectos tóxicos importantes es muy improbable que ocurran en tratamientos de corta duración como es el caso de su empleo perioperatorio. El agravamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, los efectos tromboembólicos y la hipertensión secundarios a los AINEs se siguen debatiendo.

Debido a los efectos secundarios de los AINEs no selectivos, los coxibes inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 eran muy atractivos partiendo de una eficacia analgésica equipotente. COX 2 se induce por el traumatismo quirúrgico, las endotoxinas, la interleucina-1, la hipoxia y la variante constitutiva COX 1 es la encargada de la síntesis de prostaglandinas. El mayor conocimiento de estos fármacos derivaba de su empleo en pacientes artríticos al mismo tiempo que surgía alarma por los efectos trombóticos cardiacos, la presión arterial y los efectos secundarios renales (230) (232). Se han realizado estudios sistemáticos de valor dirigidos a investigar la reducción del consumo de morfínicos y la disminución de sus efectos secundarios cuando esos fármacos se asocian a distintos coxibes en el tratamiento del dolor quirúrgico; en conjunto de estos estudios se puede concluir que aunque la disminución en la dosificación de morfínicos se acerca al 35% cuando se asocian coxibes, sin embargo no se aprecia ningún beneficio en la disminución de los efectos secundarios; es perfectamente posible que el diseño de la mayoría de los estudios volcados en las revisiones sistemáticas adolezcan de defectos metodológicos graves pues algunos efectos secundarios se registran solamente como presentes o ausentes (233).

Cuando se dispuso de soluciones intravenosas de paracetamol aumentó el uso de este fármaco derivado de su empleo en el tratamiento del dolor

quirúrgico y en el tratamiento de estados febriles en cuidados intensivos. La asociación de paracetamol y morfina es antigua y se ha documentado una disminución en la demanda de morfina (317) que llega incluso al 50% en algunas series (72). Se pretende un efecto sinérgico y disminuir los efectos secundarios de los dos fármacos (174). El paracetamol se utiliza con mucha frecuencia a pesar de que su mecanismo de acción no está del todo esclarecido aunque hay bastante acuerdo al aceptar que es un fármaco de acción central, posiblemente por su acción sobre la tercera ciclooxigenasa y los mecanismos serotoninérgicos y noreinérgicos; y que carece de acción antiinflamatoria (233). Aún permanecen algunos problemas con el paracetamol, su enorme utilización sin prescripción (el paracetamol se ha utilizado en varias autolisis), el tratamiento de los efectos secundarios graves como el fallo hepático fulminante, la precisión en establecer el techo de dosificación y profundizar en el estudio de posibles nuevas aplicaciones terapéuticas diferentes a la analgesia (235) (239).

Las investigaciones se han dirigido más recientemente a tratar de averiguar cuál aditivo a la morfina tiene un efecto superior no habiéndose encontrado diferencia significativa entre el uso de paracetamol, varios AINEs o inhibidores de la COX 2.

Por otro camino la asociación de morfina y lornoxicam se ha demostrado útil en el tratamiento postoperatorio de pacientes con cáncer gastrointestinal no por potenciarse los efectos analgésicos sino por la mejoría del estado metabólico proteico con mejor balance de nitrógeno (318); a pesar de estudiar bastantes pacientes de este tipo en ninguno de los tres hospitales se ha recurrido a esta asociación.

En nuestra serie está perfectamente documentado el empleo sistemático de paracetamol pautado, no a demanda, en dos hospital participantes en el estudio (HUM, HUFA); en el otro centro la asociación de paracetamol o AINEs también se da pero la documentación es menos explícita. No se tiene experiencia sobre la combinación de morfina con ketamina, en cierto modo lógico pues la mayoría de las cirugías son abdominales y está excluida la cirugía cardíaca y torácica en donde esa asociación parece más eficaz.

No hay demasiados estudios sobre el empleo de desketoprofeno intravenoso asociado a la perfusión de morfina en el tratamiento del dolor quirúrgico. Hay precedentes experimentales que avalan a este fármaco con potencia analgésica similar a la de los agonistas opioides μ e intermedio entre la morfina y el paracetamol y observaciones clínicas singulares más comunes en cirugía ortopédica. La única revisión sistemática data del año 2008, en la que se comprueba una eficacia parecida a la de otros AINEs similares, pero no pueden hacerse conclusiones firmes sobre los efectos adversos (319) (320). Otros estudios en series limitadas abogan por el uso de este fármaco para disminuir la dosis de morfina en cirugía traumatológica, pero la vía de dispensación es intramuscular (321). En cirugía ginecológica se han publicado resultados similares (322).

En nuestro trabajo el desketoprofeno se asoció a la morfina en infusión continua en un hospital (HUM) con bastante frecuencia (25%) pero sin una clara indicación práctica. En ninguno de los otros dos centros se utilizó esta asociación. En ese centro hay una tendencia de los facultativos encargados de pautar el tratamiento analgésico inicial, el anestesiólogo que intervino en la operación, a preparar la mezcla de desketoprofeno con cloruro mórfico.

La analgesia sistémica a demanda, como era tradicional hace unos años, se está quedando rápidamente obsoleta, sin embargo los numerosos estudios de metanálisis que se han venido sucediendo no han conseguido demostrar una clara disminución de la morbilidad quirúrgica ligada a los nuevos procedimientos analgésicos instaurados basados en mórficos en régimen de infusión parenteral continua o con métodos similares que asocian PCA (299).

En la analgesia sistémica de nuestro estudio no hay ningún caso en que se halla utilizado además anestésico local tipo lidocaína por vía intravenosa a pesar de los indicios que sugieren su ventaja en cirugías abdominales con menos dolor, menor consumo de mórficos y una recuperación más precoz del peristaltismo intestinal, pero no se trata de estudios randomizados y son series cortas singulares con escaso impacto probatorio.

Analgesia epidural es un termino genérico que tiene varias posibilidades: empleo de mórficos solos, anestésicos locales aislados o mas comúnmente la asociación de ambos o bajas dosis de opioide con anestésico local.

La analgesia regional epidural ha sido la más empleada en nuestra casuística, siendo en el análisis descriptivo de la serie global el 54%. Como opioide neuroaxial se ha utilizado el fentanilo, opioide lipofílico, y no se ha utilizado otros agentes mórficos lipofóbicos o hidrofílicos ni en aplicación continua ni tipo EREM (extended release epidural morphine (DepoDur)).

En la analgesia epidural con frecuencia se asocian anestésicos locales de larga duración cuyo prototipo es la bupivacaína, único fármaco de gran potencia útil durante muchos años. La alarma surgida debido a los efectos secundarios de la bupivacaína sobre el SNC y cardiotoxica con observaciones de casos irreversibles originó un gran esfuerzo para desarrollar congéneres menos tóxicos y en la actualidad está siendo desplazada la bupivacaína por el uso de sus dos isómeros, levobupivacaína y ropivacaína (258). Probablemente la alarma fue excesiva dado que la toxicidad se debió en la mayoría de los casos a la inyección intravascular inadvertida del fármaco (259) y en muchos centros se mantiene aún el uso sistemático de bupivacaína, en algún caso justificado por razones económicas o como elección en técnicas anestésicas subaracnoideas en condiciones hiperbáricas (323). En nuestra revisión el hospital FJD utiliza levobupivacaína y ropivacaína en todas las analgesias espinales postoperatorias, la elección de uno u otro fármaco no tiene razones claras y se han usado en una proporción prácticamente igual (36 levobupivacaína y 30 ropivacaína) de lo que se deduce que es la preferencia del facultativo el factor determinante. El HUM utiliza sistemáticamente levobupivacaína y el HUFA sigue utilizando bupivacaína a pesar de lo cual no

se han registrado efectos tóxicos directos atribuibles a este fármaco ni cardíacos ni de SNC.

Pautar otros fármacos en la analgesia epidural es otra de las formas habituales del concepto de analgesia multimodal. En nuestra experiencia esto ha sucedido en todos los casos aunque el analgésico elegido ha sido muy variable y acorde con las asociaciones preferidas en cada centro en los casos de analgesia sistémica.

Existe la creencia general de que la anestesia epidural es superior comparada con los opioides sistémicos porque atenúa la respuesta endocrino-metabólica de la cirugía, en especial cuando se combinan anestésicos locales y mórficos (72). Hay numerosos estudios comparativos entre analgesia sistémica y analgesia epidural. De la mayoría de los realizados se puede sacar la conclusión de que la analgesia epidural es superior a la sistémica según diversos parámetros, aunque el bloqueo motor y el prurito son inconvenientes reconocidos (288) (291). Los estudios con más valor de evidencia sugieren una menor morbilidad de la analgesia regional frente a los opioides sistémicos en pacientes de elevado riesgo quirúrgico; el método de estudio se ha centrado en las fracturas de cadera en pacientes ancianos (estos pacientes en estudios epidemiológicos presentan una tasa de mortalidad durante el primer año postoperatorio del 25% y como grupo de riesgo quirúrgico elevado son idóneos); las alteraciones cognitivas postoperatorias en pacientes mayores de 60 años se relacionan con el grado de dolor quirúrgico y en este sentido la analgesia regional es también beneficiosa; es también muy probable que estas técnicas regionales disminuyan la incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias. Otros estudios de metanálisis centrados en pacientes con artroplastia de rodilla o de cadera limitan el beneficio de las técnicas regionales solamente a las primeras 4-6 horas del postoperatorio (estudios epidemiológicos canadienses). Con estos datos resulta lógico que la analgesia epidural asociada a anestésico local se recomiende en guías muy difundidas en un variado número de cirugías, la mayoría de los procesos incluidos en nuestra serie (316).

El estudio que presentamos tiene una tendencia al empleo de analgesia epidural, pero con grandes variaciones entre los tres centros que sólo coinciden en la analgesia con mórficos intravenosos en la especialidad de ginecología. No es fácil suponer qué resultados se hubieran obtenido en un estudio a mucha mayor escala incluyendo otros muchos hospitales pero parece verosímil que se podrían mantener notables diferencias.

La nanotecnología que se está desarrollando con muchos anestésicos locales para dotarles de una duración de acción mucho más larga, incorporarlos a microesferas o a liposomas, no ha sido estudiada porque no tiene representación en la serie (310).

Estudios a gran escala han asegurado que la analgesia epidural extendida al periodo anestésico disminuye la morbilidad gastrointestinal, respiratoria y cardíaca y su efecto beneficioso sobre la incidencia de alteraciones en la coagulación, en la esfera cognitiva y en la respuesta inmune ha proporcionado

resultados equívocos. Esta posibilidad se inscribe en el concepto amplio y debatido de la analgesia preventiva.

La analgesia anticipada multimodal en cirugía ortopédica en donde el inicio precoz de la rehabilitación es fundamental, se ha considerado fundamental en varios estudios como factor que reduce la morbilidad quirúrgica y la estancia hospitalaria, entre otros la experiencia reciente de la Mayo Clinic (324) y de otros centros en artroplastias de rodilla (325) (326). Este impacto sin embargo no es evidente en las grandes revisiones aunque sí se considera importante en un mejor control del dolor postoperatorio. En nuestra casuística es probable que en muchos o en varios de los procedimientos que utilizaron analgesia epidural en el postoperatorio hicieran durante el procedimiento anestésico analgesia anticipada, corta conceptualmente, lo que a veces se registra en las fichas y en los protocolos como anestesia combinada.

El uso de coadyuvantes en este estudio solamente incluye a un paciente al que se pautó gabapentina. Sin embargo existen estudios que evalúan este y otros coadyuvantes en la analgesia postoperatoria; la mayoría son estudios poco numerosos y es posible que se necesite un tiempo antes de incorporarlos de forma regular (313) (310). Sobre la gabapentina y la pregabalina los indicios de su utilidad son sólidos a pesar de que en realidad se desconoce con precisión su forma de actuar y también de qué manera potencia la eficacia de los morfínicos y ocasiona una menor demanda de estos fármacos; hay pocas dudas de que estos fármacos carecen de antagonismo con otras medicaciones exceptuando los inhibidores de la secreción gástrica y este hecho en algunas asociaciones analgésicas puede excluir a algunos pacientes (245) (299).

La anestesia regional periférica y la subsiguiente analgesia postoperatoria por el mismo método es claro que tiene poca aplicación en los pacientes que hemos estudiado con excepción de la cirugía ortopédica en las prótesis totales de rodilla; de hecho solamente se hizo en seis casos: dos asociado a bloqueo epidural, uno con analgesia sistémica y otros tres de forma aislada. Estas técnicas tienen mayor aplicación en determinado tipo de cirugía durante el periodo anestésico, que se puede prolongar a la analgesia ulterior, pero son cirugías diferentes a las incluidas en el estudio. Es preciso señalar que las ventajas teóricas se corresponden con beneficio fisiológico y fisiopatológico aunque por el momento no se dispone de estudios a gran escala que aclaren el impacto sobre la morbimortalidad quirúrgica. Es plausible la hipótesis de que habiendo incluido en el estudio un número importante de artroplastias totales de rodilla y siendo este grupo totalmente homogéneo, debería de haber un porcentaje mayor de bloqueos femorales, pero no ha sucedido así, y no se ha investigado si en alguno de los hospitales del estudio existe tendencia clara al bloqueo nervioso periférico en otros escenarios quirúrgicos, fundamentalmente traumatológicos.

El uso de parches de fentanilo como adjunto a la analgesia en nuestra serie tiene solo una representación testimonial, tres pacientes dos de traumatología y uno de ginecología. No poseemos experiencia con otro tipo de parches, el fentanilo ITS (iontophoretic transdermal system) recientemente introducido y con aparentes ventajas sobre la analgesia invasiva.

El efecto de la lidocaína transdérmica no ha probado eficacia analgésica en experimentos de dolor inducido por capsaicina lo que sugiere que los mecanismos inductores de ese tipo de dolor, TRPV-1 y canales de calcio funcionan de forma independiente en las fibras amielínicas (327). No obstante hay experiencias favorables sobre su uso en cirugías urológicas agresivas (328). En ningún paciente de nuestro estudio se utilizó lidocaína en parches.

Las complicaciones de la analgesia basada en el uso de morfínicos afectan a varios aparatos como es bien conocido. La influencia de esta medicación en la micción espontánea no se puede evaluar en el estudio debido a que en muchas cirugías, casi todas las urológicas, digestivas y ginecológicas el paciente lleva sonda vesical durante los primeros días, a diferencia de la cirugía ortopédica; no obstante sí registramos retención urinaria en tres ocasiones. Los vómitos y náuseas son los efectos secundarios reconocidos como más frecuentes, uno de los factores que provocan el rechazo de los pacientes a la analgesia que se administra y causa de la suspensión del tratamiento por parte de algunos facultativos. El porcentaje de 9,3% que se registra en el estudio es una cifra modesta e incluso aceptable pues en algunas publicaciones se recoge una incidencia muy superior desde el 20% al 50% (124) (145). Teniendo en cuenta que sólo un hospital tiene protocolizado el uso de antieméticos y que en una especialidad de un hospital (ginecología HUM) la incidencia de náuseas y vómitos fue excesiva, es probable que en el conjunto de los pacientes estudiados se hubiera podido bajar la incidencia de esta complicación con medidas terapéuticas adicionales. Los efectos secundarios sobre el SNC, somnolencia, obnubilación o alucinaciones se registraron en once pacientes, 3,6%, todos ellos leves y pasajeros y sin preferencia ni por centro ni por especialidad estudiados.

Es llamativo en el estudio que no existe ningún caso en que se anote la ocurrencia de íleo adinámico cuando es un efecto secundario perfectamente reconocido de los morfínicos probablemente el más frecuente aunque en muchas ocasiones infravalorado. Durante bastante tiempo se preconizaba el reposo digestivo después de muchas intervenciones, en especial las realizadas en el abdomen; en la actualidad asistimos a un cambio de paradigma incidiendo en la importancia de la alimentación enteral precoz para evitar atrofia de los microvillis intestinales y el cambio en la permeabilidad de la pared intestinal que favorece la translocación bacteriana. La disfunción gastrointestinal puede aparecer desde la primera dosis y mantenerse mientras dure el tratamiento. El íleo postoperatorio es multifactorial y no completamente esclarecido, interviene la manipulación del intestino, los cambios inflamatorios y sus mediadores con aumento de la secreción de líquido, está probado que se produce un reclutamiento de leucocitos en la capa muscular del intestino que inhiben la neurotransmisión mediada por el NO debido a la actividad de la isoforma inducible INOS y los opioides potencian la inducción de esta enzima en los fagocitos acumulados. La mayoría de los opioides exógenos actúan sobre los receptores μ en el SNC de ahí su efecto analgésico y también en el tracto gastrointestinal y por este mecanismo favorecen el íleo (206) (213). El efecto de los opioides sobre el intestino favoreciendo el íleo adinámico es una de las causas por la que los cirujanos son reticentes al uso de morfínicos en el postoperatorio. Actualmente como se ha indicado se trabaja sobre la utilidad de

fármacos antagonistas μ opioides periféricos que bloquean los receptores del tracto gastrointestinal sin perturbar el efecto analgésico en el SNC; el que se está comprobando de mayor utilidad en el tratamiento del íleo postquirúrgico es el alvimopán, con el problema de que su única vía de administración por el momento es la vía oral.

Muchos de los procedimientos quirúrgicos que componen el estudio conllevan varios de los mecanismos favorecedores del íleo postoperatorio, incluido el género femenino, dos o tres veces más susceptible a este efecto adverso (124); y no tenerlo registrado probablemente se deba a un defecto metodológico; cabe suponer que muchos de los pacientes en los que se ha anotado la existencia de náuseas y vómitos también tengan íleo aunque como tal efecto secundario no esté reflejado. La incidencia de íleo en estudios retrospectivos que utilizan como herramienta solamente los códigos ICD-9 lo sitúa entre el 4-5% considerando todos los tipos de cirugía, cifra importante que se ha relacionado con incremento del gasto sanitario, retraso en el alta hospitalaria, además de los inconvenientes y malestar que padecen los pacientes.

La existencia de protocolos y el funcionamiento de UDA se consideran importantes en la evolución general de los pacientes operados. La implicación de la enfermería en esas unidades parece muy importante sobre todo en los regímenes multimodales de rehabilitación, relevantes en la cirugía de tipo "fast-track" y en los hospitales que incorporan guías clínicas en su actividad. Como en este trabajo los pacientes estudiados se extrajeron de las fichas de las unidades de dolor agudo, es evidente que todos se siguieron por estas unidades; la cuestión que nos planteábamos era con qué regularidad y con qué asiduidad. Hemos constatado que el seguimiento se realiza con asiduidad pero las anotaciones son irregulares. Sin duda nuestros resultados ponen de manifiesto la precariedad de recursos y de esto no debe deducirse que el paciente quede abandonado sino que enfermería y especialistas no coordinados con la UDA se hacen cargo del tratamiento analgésico en situaciones puntuales. Un hecho llamativo es que la documentación del seguimiento por las UDAS no se incorpora de forma sistemática en el evolutivo del paciente, aunque los hospitales informatizados están resolviendo este defecto que estaba pendiente en el periodo de nuestro estudio.

La evaluación del dolor quirúrgico tiene varios objetivos: cuantificarlo, esta medida es útil para seleccionar el tratamiento apropiado y conocer la respuesta al tratamiento. Es probable que los defectos en el proceso de diagnóstico y valoración del dolor quirúrgico sean la causa principal de muchos infratratamientos. La aceptación de que la valoración del dolor es la quinta constante vital (5) debería de plasmarse en un registro superpuesto a los de temperatura, frecuencia cardíaca, respiratoria y tensión arterial. Idealmente el dolor debería de medirse en intervalos de tres a cuatro horas según las recomendaciones de European; las limitaciones en tiempo y de personal hace difícil poder cumplir el ideal como demuestran varias encuestas que constatan que esa quinta constante se determina sólo entre el 36 y el 55% de los casos. Las mismas limitaciones impiden la evaluación multidimensional del dolor que sería necesario en determinados casos postoperatorios: un diagnóstico según

los métodos de la semiología clásica que incorporan datos de la historia clínica y derivados de una exploración sistemática; porque aunque el dolor quirúrgico se suele referir al ámbito de la herida operatoria en ocasiones surgen complicaciones que demandan la empresa de un diagnóstico diferencial. Realísticamente la medida habitual del dolor quirúrgico es lo que el paciente refiere trasladado a escalas unidimensionales tipo EVA y similares. Las escalas multidimensionales no siempre son bien comprendidas y requiere entre cinco y diez minutos el completarlas. Además, los métodos cuantitativos precisan instrumentación, ambas cosas son barreras para la aplicación práctica. La computarización de los sistemas de PCA sistémico o espinal podría ayudar notablemente a conocer los requerimientos reales de analgesia de los pacientes.

En este estudio se han utilizado diferentes métodos prácticos en los tres hospitales participantes, uno tiene previsto analizar de forma sistemática el dolor provocado por el movimiento, otro valora las horas de descanso nocturno y en lo único que hay coincidencia o al menos equivalencia es en la anotación del EVA y por este motivo ha sido la variable cuantitativa analizada como referencia de la eficacia del tratamiento analgésico. El estudio ha investigado el valor absoluto y la evolución del EVA entre el primer día postoperatorio y el último día de observación por la UDA. Independientemente del tipo de tratamiento el control del dolor es satisfactorio y aún más importante, la evolución en los tres primeros días es claramente decreciente. Los valores medios de EVA están por debajo de 3 en todos los centros y hay pocas diferencias para establecer los valores medios, lo que indica y sustenta que los diversos tratamientos aplicados tienen una eficacia similar en cuanto a la apreciación subjetiva del dolor quirúrgico. Se ha constatado también en el análisis descriptivo que el EVA al final del tratamiento es menor que el inicial, tanto en la serie global como en el análisis por especialidades y por centro. Actualmente se acepta que el valor máximo permitido de dolor en reposo en las escalas del 0 al 10 es de 3; en cuanto al dolor en movimiento hay mucho menos acuerdo en la comunidad internacional y situarlo en el mismo nivel probablemente es poco realístico (316).

En el estudio comparativo de esta serie se observa en algunos análisis relación entre el EVA inicial y el tipo de analgesia. En la serie global este dato es significativo en el análisis Anova, pero no mantiene la significación en el estudio post-hoc, más exigente. Lo mismo sucede en un centro, el HUM, en el análisis comparativo por hospitales; sólo cuando se comparan las especialidades en cirugía ortopédica se repite esta significación que se mantiene en el estudio post-hoc, donde se observa que la analgesia con morfínicos intravenosos tiene un EVA basal más elevado. Es dudoso que este resultado estadístico tenga ningún significado práctico.

Tiene trascendencia no sólo el registro del dolor, ya de por sí importante, sino también valorar la evolución y el grado de cumplimentación de las fichas adoptadas para el seguimiento. En nuestro estudio hemos podido constatar que existe flexibilidad en cuanto a la duración del tratamiento analgésico y que se retira cuando se considera innecesario y esto se deduce de los días de estancia controlados por las UDA; se retiran los fármacos mayores pero se

mantienen otros analgésicos pautados o a demanda. Hay una discordancia a la que es difícil dar una explicación plausible a primera vista y es que en cirugía ortopédica en un hospital sus pacientes son los que más tiempo tienen tratamiento analgésico mayor y en otro sucede justo lo contrario; presumiblemente en una especialidad con total uniformidad en el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico la única justificación sea diferencias en la preferencia sobre el tratamiento analgésico predominante y esto es lo que ha sucedido, el hospital con mayor estancia utiliza analgesia sistémica en la mayoría de estos pacientes y el otro hace analgesia epidural en todos sus casos.

Se han analizado qué factores influyen en el tiempo de permanencia en seguimiento por las respectivas UDA y aparte de la diferencia observada entre hospitales y especialidades, en nuestro estudio no se ha podido demostrar que el grado de complejidad de la intervención quirúrgica, denominado complejo o normal y esperado no se relaciona con el tiempo y duración de la analgesia inicial. En principio se puede presuponer que los pacientes elegidos en cirugía del aparato de digestivo son los más complejos técnicamente dado que se ha incluido un número apreciable de duodenopancreatectomías y amputaciones combinadas de recto; deliberadamente se ha excluido la cirugía esofágica que podía ser un buen exponente para el estudio de la analgesia y se ha hecho porque no existe un número ni suficiente ni proporcional en los hospitales objeto del estudio. Este problema es inherente a la estructura asistencial de la Comunidad de Madrid (CAM). En cirugía pancreática y gástrica los casos que se han incluido son prácticamente los totales que se han hecho en tres hospitales durante un periodo de tiempo superior a un año. Conocemos por datos de la Consejería de Sanidad de la CAM que esas dos patologías y la totalidad de la cirugía digestiva se distribuye en los distintos hospitales sin ningún criterio de capacitación específica de los hospitales ni de los servicios, siendo el único criterio la incidencia epidemiológica de una patología concreta en el área sanitaria asignada a cada hospital. En una comunidad muy poblada pero geográficamente muy limitada no es esperable que existan diferencias epidemiológicas en ningún tipo de patología. Es evidente que esta estructura se opone frontalmente al criterio de especialización y capacitación específica que se defiende en las deliberaciones y sugerencias que hacen las asociaciones profesionales de la cirugía. Existe otro hecho que nos hizo dudar en el momento de confeccionar la serie de cirugía digestiva y consiste en que actualmente se está asistiendo a un cambio profundo en la orientación terapéutica en Madrid y en el cáncer gástrico; se están introduciendo protocolos de neoadyuvancia, de laparoscopia preterapéutica de estadificación y muy lentamente la cirugía laparoscópica; durante el año 2009 y principios de 2010 en los tres hospitales estudiados aún no se habían producido estos cambios y decidimos incluir esta patología en el estudio. A pesar de estas consideraciones en el análisis no se ha podido demostrar que en cirugía digestiva se prolongue la estancia en control por las tres UDAs.

Sí se ha podido demostrar una diferencia significativa entre los días bajo control de UDA y los distintos tipos de analgesia, significación que se mantiene en el análisis por especialidad y por centro. La analgesia que se ha denominado sucesiva combina catéter epidural y posterior infusión de morfínicos, es la que requiere mayor tiempo en control de UDA, resultado plausible. Entre

los dos grupos principales, epidural y mórficos intravenosos, no hay diferencias claras, solo en algún análisis por especialidad se aprecia una tendencia a estar más días en control de UDA en el grupo de mórficos intravenosos.

Los dos métodos básicos de pautas analgésicas empleadas en este estudio tienen como es lógico complicaciones de índole técnica. Estas complicaciones no han sido excesivas (3,3%), pero no son despreciables porque afectaron a diez pacientes. Fallos en los sistemas de infusión electrónicos suceden en todos los sitios y fallos en la colocación de los catéteres también hay que tenerlos en cuenta. El estudio se ha diseñado para que cuando se hiciera analgesia epidural todos los procedimientos quirúrgicos incluidos se desarrollasen en un territorio anatómico similar y por lo tanto los fallos técnicos esperados fueran en principio iguales. En ningún paciente estudiado se prolongó la analgesia más allá del alta hospitalaria y por lo tanto los tres centros estudiados no tienen experiencia en sistemas de perfusión no electrónicos que parecen más seguros y más simples (219).

No se ha podido demostrar en el estudio que los antecedentes de toma reiterada de analgésicos previamente a la intervención quirúrgica influyeran sobre ninguna de las variables analizadas a pesar de que la mayoría de los pacientes que requieren cirugía electiva previamente han padecido dolor moderado, severo o crónico a causa de la enfermedad que motiva la indicación quirúrgica y es de esperar que utilizaran analgésicos; en el estudio solo se ha incluido como variable la constatación de la ingesta regular de analgésicos. En cirugía ortopédica con sólo artroplastias de rodilla el dolor es quizás el factor más decisivo en el momento de indicar la intervención, estos pacientes han podido tomar analgésicos de una forma desordenada y en la actualidad se estudian programas específicos intensivos de tratamiento analgésico preoperatorio con el objeto de mejorar los resultados del tratamiento postoperatorio que a veces tiene escalas de dolor percibido iguales o superiores a 8; se investigan en este sentido algunos coxibes, en concreto el rofecoxib aunque no se conocen resultados definitivos; el planteamiento tiene interés porque además se ha sugerido que el resultado quirúrgico es peor en los pacientes que padecen intenso dolor preoperatorio. Nuestro estudio no ha profundizado en estas cuestiones

En cuanto a la estancia postoperatoria en muchos de los estudios realizados existe poca precisión al estudiar la influencia de los factores responsables de la estancia hospitalaria de los pacientes y la tradición y la organización pueden tener mas influencia que otras variables como la eficacia del tratamiento analgésico (329) (72). Esto no es absolutamente seguro porque en cirugía ortopédica en concreto la rehabilitación y la recuperación funcional deben de ser factores decisivos para proceder al alta del paciente.

En nuestro estudio no se ha podido establecer relación entre el tratamiento analgésico y la estancia hospitalaria. Lo que sí se ha encontrado es una relación entre los días de vigilancia en UDA y la estancia hospitalaria, en cierto modo lógico si se presume que el dolor es uno de los factores que influye negativamente en el alta de los pacientes. También se han detectado diferencias importantes en la estancia media tanto en el análisis sobre los

centros como sobre las especialidades escogidas habiendo una clara relación entre ambas variables, lo que induce a suponer que son las razones organizativas las determinantes. En nuestro estudio esta apreciación se corrobora al hacer el análisis estadístico t-student de relación entre la estancia hospitalaria y la existencia o no de complicaciones quirúrgicas; esta relación que parecería obvia, se confirma estadísticamente en el análisis sobre la serie global y sobre las series independientes del hospital de HUM y de HUFA, pero no así en FJD, lo que viene a sustentar la enorme influencia de la inercia organizativa en la duración de la estancia hospitalaria.

No se ha podido demostrar que la morbilidad inherente a los fármacos analgésicos influyera en la estancia, en principio lógico porque esos efectos secundarios acaecen durante el empleo de los fármacos y los más potentes se suspenden cuando termina el periodo de seguimiento por las UDAs lo que sucede en los primeros días postoperatorios.

Como era probable el resultado que se acaba de comentar, se introdujo en la recogida de datos un registro somero de las complicaciones claramente quirúrgicas y efectivamente son las responsables de la mayor estancia hospitalaria cuando acaecen, y esto sucede de una forma completamente independiente del método básico de analgesia que se instaure. Aunque el estudio no va dirigido a este análisis sin embargo se puede resaltar que la infección de la herida quirúrgica de 3,7% es un buen indicador del funcionamiento del bloque quirúrgico y este porcentaje en cirugía electiva es perfectamente asumible. Era lógico y así se ha comprobado que la menor incidencia de complicaciones sucediera en traumatología y la mayor en cirugía del aparato digestivo.

En conjunto los resultados del estudio muestran que los distintos tipos de analgesia se utilizan de forma significativamente diferente según la especialidad que se considere. Esta afirmación se mantiene tanto para la serie global como en el análisis por centros. También hay significación estadística entre el tipo de analgesia y el tipo de intervención quirúrgica aunque ésto puede ser una distorsión debida a la homogeneidad que sucede en cirugía ortopédica, de hecho la significación no se mantiene en los otros tres grupos de cirugías. Se ha comprobado que la analgesia postoperatoria se aplica de manera diferente en cada centro con valor de diferencia estadística. En el análisis por especialidades la significación se mantiene en traumatología y cirugía digestiva pero no en ginecología y urología. Este resultado sugiere que cuando se hizo el estudio no existía estandarización del tratamiento analgésico postoperatorio y cada centro continúa con tratamientos basados en su experiencia, la rutina y un cierto grado de inercia. Es probable que sea necesario introducir protocolos para lograr una mayor homogeneidad o guías clínicas ya establecidas con el mismo fin de unificar los criterios de actuación. La única especialidad en donde existe una clara uniformidad es ginecología donde se impone con claridad el uso de morfínicos intravenosos; en urología aún no existiendo significación estadística la uniformidad no es tan clara.

El estudio tiene varias limitaciones:

- Una importante es que no se ha podido precisar con exactitud el tratamiento multimodal. Al tratarse de un estudio retrospectivo no hemos podido establecer con precisión si a los pacientes se le han administrado realmente fármacos adicionales o de rescate; muchas anotaciones no son precisas y aunque es seguro que está recogido habría que contrastar las anotaciones del servicio de farmacia con las que hacen los clínicos encargados de las visitas y las observaciones de enfermería. Esto podría ser objeto de otro estudio.
- Se ha evaluado el régimen analgésico prescrito, pero no se ha diseñado el estudio con el fin de conocer si la medicación suplementaria conlleva una reducción en el consumo de morfínicos dado que carecemos de grupo control por otra parte irrealizable dada la gran variedad de cirugías incluidas.
- El registro de la intensidad del dolor quirúrgico es deficiente, pero esto no debe inducir a la suposición de que los pacientes no han sido controlados y mucho menos que han padecido dolor innecesario; diferentes estamentos y especialidades controlan la evolución postoperatoria, enfermería, cirujanos, anestesiólogos, quizás con poca coordinación. El estudio no ha determinado el grado de satisfacción percibido por el paciente que también puede ser objeto de otro trabajo.
- No se ha realizado un estudio multicéntrico a gran escala sino que se han escogido tres hospitales concretos debido a la relación contractual de los participantes en el trabajo que da derecho al acceso a la documentación de los pacientes.
- Se es consciente de que en gran medida lo que suceda en el postoperatorio depende del periodo intraoperatorio. Se ha enunciado la dificultad de valorar el factor cirujano. Igualmente difícil y desde luego no investigado en el estudio es el impacto de la técnica anestésica en el dolor quirúrgico, la duración, la combinación de rutas analgésicas y el tratamiento de los pacientes durante el periodo de reanimación inmediato.

6

Conclusiones

6 Conclusiones

1. En el grupo de pacientes objeto de este estudio el empleo de fármacos mórficos en el postoperatorio inmediato ha sido sistemático en los tres hospitales analizados. Los tres centros disponen de unidades de dolor agudo, operativas pero de estructura diferente.
2. La vía de administración preferente de la analgesia postoperatoria ha sido la vía epidural, con mórfico idéntico en los tres hospitales y anestésico local diferente en cada centro. Sólo un hospital utiliza PCA epidural (FJD). La analgesia con mórficos intravenosos se hace con PCA en dos hospitales (FJD y HUFA) y mediante infusión continua programada en el tercero (HUM).
3. Las pautas analgésicas se utilizan de forma significativamente diferente según el hospital considerado. La analgesia epidural fue la más usada en dos de los centros (HUFA y FJD) y la analgesia con mórficos sistémicos en el tercero (HUM).
4. El tipo de analgesia utilizada tiene diferencia significativa según la especialidad. En cirugía ortopédica, cirugía general y urología se prefirió la analgesia epidural, mientras que en ginecología lo mas utilizado fue la infusión de mórficos sistémicos,
5. Se ha podido constatar que se utiliza analgesia multimodal en todos los centros pero que los fármacos elegidos dependen de preferencias locales independientes de la especialidad quirúrgica analizada.
6. Los efectos secundarios han sido porcentualmente leves. Destacan las nauseas y vómitos con porcentaje significativamente mayor en las analgesias sistémicas.
Ha habido complicaciones técnicas en todos los centros y en todas las especialidades pero en una proporción baja.
7. El tipo de analgesia empleado tiene relación significativa con el número de días de vigilancia en las unidades de dolor agudo. El tiempo de control por la UDA es menor en la analgesia por vía epidural y mayor en la analgesia que he llamado sucesiva.
8. La estancia hospitalaria de los pacientes no se ha visto afectada por el tipo de medicación analgésica empleada. Sí se ha encontrado relación

estadística entre los días de vigilancia por la unidad del dolor y la duración de la estancia hospitalaria.

9. Reconociendo las limitaciones del estudio y a pesar de las diferencias encontradas, el grado de analgesia conseguido se puede considerar satisfactorio, en todos los centros y en todas las especialidades, con valor final aceptable (inferior a 3) en escalas unidimensionales.

7

Bibliografía

7 Bibliografía

1. **Lohman D; Schleifer R; Amon JJ.:** Acces to pain treatment as a human rigth. BMC medicine 2010; 8; 8. doi: 10.1186/1741-7015-8-8.
2. **Cousins MJ. Brennan F. Carr DB.:** Pain relief: A universal human rigth. Pain 2004; 112; 1-4.
3. **Brennan F; Cousins MJ.:** El alivio del dolor como un derecho humano. Rev. Soc. Esp. Dolor 2005; 12; 17-23.
4. **Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations.** Pain assessment and management standards-Hospitals. Compprehensive Accreditation Manual for Hospitals. The official Handbook (CAMH). Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 2001.
5. **Cano JM. De Juan S.:** Valoración del dolor: quinta constante vital. Rev. Soc. Esp. Dolor 2006; 13; 428-430.
6. **IASPdesk@iasp-pain.org.**
7. **Internacional Association for the study of pain. IASP pain terminology.**
8. **D'Mello R. Dickenson AH.:** Spinal cord mechanisms of pain. Br. J. Anaesth. 2008; 101; 8-16.
9. **Myles PS. Power I.:** Clinical update: postoperative analgesia. Lancet 2007; 369, 810-812.
10. **Sharma A. Lelic D. Brock C. Paine P. Aziz Q.:** New technologies to investigate the brain-gut axis. World J. Gastroenterol. 2009; 15; 182-191.
11. **Ortiz Gómez JR. Pérez-Cajaraville J.:** Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor.: En Plan Maestro en el abordaje integral del dolor. JH Pérez y J Pérez-Cajaraville. Ed YOU&US, S.A. Madrid 2006; 27-68.
12. **Zhang X. Bao L.:** The development and modulation of nociceptive circuitry. Curr.Opin. Neurobiol. 2006; 16; 460-466.
13. **Kehlet H. Jensen TS. Woolf CJ.:** Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet; 2006; 367; 1618-1625.
14. **Brock C. Arendt-Nielsen L. Wilder-Smith O. Drewes AM.:** Sensory testing of the human gastrointestinal tract. World J. Gastroenterol. 2009; 15; 151-159.
15. **Millan MJ.:** Descending control of pain. Progr. Neurobiol. 2002; 66; 355-474.

16. **Craig AD.:** Pain mechanisms: labelled lines versus convergence in central processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 2003; 26; 1-30.
17. **Cervero F. Iggo A. Molony V.:** The tract of Lissauer and the dorsal root potential. *J. Physiol.* 1978; 282; 295-305.
18. **Rexed B.:** Some aspects of the cytoarchitectonics and synaptology of the spinal cord. *Prog. Brain Res.* 1964; 11; 58-92.
19. **Al-Chaer ED. Lawand NB. Westlund KN. Willis WD.:** Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: a new function for the dorsal column pathway. *J. Neurophysiol.* 1966; 76; 2661-2674.
20. **Berkley KJ.:** On the dorsal columns: translating basic research hypotheses to the clinic. *Pain* 1997; 70; 103-107.
21. **Willis WD. Al-Chaer ED. Quast MJ. Westlund KN.:** A visceral pain pathway the dorsal column of the spinal cord. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1999; 96; 7675-7679.
22. **Willis WD. Westlund KN.:** Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J. Clin. Neurophysiol.* 1977; 14; 2-31.
23. **Price DD.:** Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Mol. Intervent.* 2002; 2; 392-403.
24. **Frizelle H.:** Mechanisms of postoperative pain-nociceptive. *Postoperative pain management: an evidence-based guide to practice.* Saunders Philadelphia 2006; 34-39.
25. **Strigo IA. Duncan GH. Boivin M. Bushnell C.:** Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. *J. Neurophysiol.* 2003; 89; 3294-3303.
26. **Zhuo M.:** Neuronal mechanism for neuropathic pain. *Mol. Pain* 2007; 3; 14-23.
27. **Melzack R. Wall PD.:** Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150; 971-979.
28. **LeBars D. Menetrey D. Besson JM.:** Effects of morphine up on the lamina V type cells in the dorsal horn of the descerebrate cat. *Brain Res.* 1976; 113; 293-310.
29. **Veronesi B. Oortgiesen M.:** The TRPV-1 receptor: target of toxicants and therapeutics. *Toxicol. Sci.* 2006; 89; 1-3.
30. **Jara Oseguera A. Rosenbaum T. Simon SA.:** TRPV1 on the road to pain relief. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2008; 1; 255-269.

31. **Costa DSM. Meotti FC. Andrade EL. Leal PC. Motta EM. Calixto JB.:** The involvement of the transient receptor potential A1 (TRPA1) in the maintenance of mechanical and cold hyperalgesia in persistent inflammation. *Pain* 2010; 148; 431-437.
32. **Herdegen T. Leah JD.:** Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins. *Brain Res. Rev.* 1998; 28; 370-490.
33. **Cabañero D. Celerier E. Garcia Nogales P. Mata M. Roques BP. Maldonado R. Puig MM.:** The pro-nociceptive effects of remifentanyl or surgical injury in mice are associated with a decrease in delta-opioid receptor mRNA levels: Prevention of the nociceptive response by on-site delivery of enkephalins. *Pain* 2009; 141; 88-96.
34. **Eguiagaray JG. Egea J. Bravo Cordero JJ. Garcia AG.:** Neurotransmisores, señales de calcio y comunicación neuronal. *Neurocirugía* 2004; 15; 109-118.
35. **Sandkuhler J.:** Understanding LTP in pain pathways. *Mol. Pain* 2007; doi:10.1186/1744-8089-3-9.
36. **Poisbeau P. Patte-Mensah C. Keller AF. Barrot M. Breton JD. Luis-Delgado OE. Freund-Mercier MJ. Mensah-Nyagan AG. Schlichter R.:** Inflammatory pain upregulates spinal inhibition via endogenous neurosteroid production. *J. Neurosci.* 2005; 25; 11768-11776.
37. **Bowery NG. Smart TG.:** GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147; s109-s119.
38. **Cross SA.:** Pathophysiology of pain. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69; 375-383
39. **Svensson CL. Brodin E.:** Spinal astrocytes in pain processing: non neuronal cells as therapeutic targets. *Mol. Interv.* 2010; 10; 25-38.
40. **Briand LA. Gritton H. Howe WM. Young DA. Sarter M.:** Modulators in concert for cognition: modulator interactions in the prefrontal cortex. *Prog. Neurobiol.* 2007; 83; 69-91.
41. **Jones AKP. Derbyshire SWG.:** Cerebral mechanisms operating in the presence and absence of inflammatory pain. *Ann. Rheum. Dis.* 1996; 55; 411-420.
42. **Starr CJ. Sawaki L. Wittenberg GF. Burdette JH. Oshiro Y. Quevedo AS. Coghill RC.:** Roles of insular cortex in the modulation of pain: Insights from brain lesions. *J. Neurosci.* 2009; 29; 2684-2694..
43. **Sehlmeyer C. Schoning S. Zwitterlood P. Pfeleiderer B. Kircher T. Arolt V. Konrad C.:** Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: A systematic review. *PLoS One.* 2009; 4; e5865.

44. **Morrison I. Peelen MV. Downingf PE.:** The sight of others pain modulates motor processing in human cingulate cortex. *Cerebral Cortex* 2007; 17, 2214-2222.
45. **Mazzola L. Isnard J. Peyron R. Guenot M. Mauguiere F.:** Somatotopic organization of pain. *Pain* 2009; 146; 99-104.
46. **Perl ER.:** Cutaneous polimodal receptors: characteristics and plasticity. *Prog. Brain. Res.* 1996; 113; 21-37.
47. **Campbell JN. Meyer RA.:** Cutaneous nociceptors. *Neurobiology of nociceptors.* Belmonte C. Cervero F. Ed. Oxford Univ. Press 1966. 117-145.
48. **Zhu JN. Yung WH. Chow BKC. Chan YS. Wang JJ.:** The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Res. Rev.* 2006; 52; 93-106.
49. **Saab CY. Kawasaki M. Al- Chaer ED. Willis WD.:** Cerebellar cortical stimulation increases spinal visceral nociceptive responses. *J. Neurophysiol.* 2001; 85; 2359-2363.
50. **Saab CY. Willis WD.:** Nociceptive visceral stimulation modulates the activity of cerebellar Purkinje cells. *Exp. Brain Res.* 2001; 140; 122-126.
51. **De Andres J. Valía JC. Cerda-Olmedo G. Quiroz C. Villanueva V. Martinez-Sanjuan V. de Leon-Casasola O.:** Magnetic resonance imaging in patients with spinal neurostimulation system. *Anesthesiol.* 2007 106:779-86.
52. **Worsley KJ. Liao CH. Aston J. Petre V. Duncan GH. Morales F. Evans AC.:** A general statistical analysis for fMRI data. *NeuroImage* 2002; 15; 1-15.
53. **Becerra LR. Breiter HC. Stojanovic M. Fishman S. Edwards A. Comité AR. Gonzalez RG. Borsook D.:** Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn. Reson. Med.* 1999; 41; 1044-1057.
54. **Fulbright RK. Troche CJ. Skudlarski P. Gore JC. Wexler BE.:** Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain. *AJR* 2001; 177; 1205-1210.
55. **Grupo PET de la SEMN:** Tomografía de positrones (PET) cerebral con fluordesoxiglucosa-F18. *Rev. Esp. Med. Nuclear* 2002; 21; 38-40.
56. **Casey KL. Minoshima S. Berger KL. Koeppe RA. Morrow TJ. Frey KA.:** Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J. Neurophysiol.* 1994; 71; 802-807.

57. **Casey KL. Minoshima S. Morrow TJ. Koeppe RA.:** Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat, pain and deep cool pain. *J. Neurophysiol.* 1996; 76; 571-581.
58. **Diatchenko L. Slade GD. Nackey AG. Bhalang K. Sigurdsson A. Belfer I. Goldman D. Xu K. Shabalina SA: Shagin D. Max MB. Makarov SS. Maixner W.:** Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14; 135-143.
59. **Mogil JS. Wilson SG. Chesler EJ. Rankin AL. Nemmani KV. Lariviere WR. Groce MK. Wallace MR. Kaplan L. Staud R. Ness TJ. Glover TL. Stankova M. Mayorof A. Hruby VJ. Grises JE. Fillingim RB.:** The melanocortin-1-receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100; 4867-4872.
60. **Edwards RR. Sarlani E. Wesselmann U. Fillingim RB.:** Quantitative assessment of experimental pain perception: multiple domains of clinical relevance. *Pain* 2005; 114; 315-319.
61. **Green CR. Baker TA. Smith EM. Sato Y.:** The effect of race in older adults presenting for chronic pain management: a comparative study of black and white Americans. *J. Pain* 2003; 4; 82-80.
62. **Gibson SJ. Farrel M.:** A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin. J. Pain* 2004; 20; 227-239.
63. **Katz J. Cohen L. Schmid R. Chan V. Wolk A.:** Postoperative morphine use and hyperalgesia are reduced by preoperative but not intraoperative epidural analgesia: implications for preemptive analgesia and prevention of central sensitization. *Anesthesiol.* 2003; 98; 1449-1460.
64. **Bisgaard T. Klarskov B. Rosenberg J. Kehlet H.:** Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecistectomy. *Pain* 2001; 90; 261-269.
65. **Ramos JL. Muñoz JM.:** Analgesia postoperatoria. *Manual Cirugia AEC.2010.Ed.Med. Panamericana. Madrid.* 75-82.
66. **Apfelbaum JL. Chen C. Mehta SS. Gan TJ:** Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97; 534-540.
67. **Strassels SA. Chen C. Carr DB.:** Postoperative analgesia : economics, resource use, and patient satisfaction in an urban teaching hospital. *Anesth. Analg.* 2002; 94; 130-137.

68. **Cursino T. Moraes M. Lima L. Cursino T. Falcao MC.:** Prevalence and influence of gender, age, and type of surgery on postoperative pain. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2009; 59; 314-320.
69. **Ashburn MA. Caplan RA. Connis RT. Ginsberg B. Green CR. Lema MJ. Nickinovich DG. Rice LJ.:** Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiol.* 2004; 100; 1573-1581.
70. **White PF.:** Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2008; 9; 76-82.
71. **Miranda A.:** Complicaciones del dolor postoperatorio. *Medicina del dolor* Masson S.A. Ed. 1997. Barcelona. 759-771.
72. **Wu CL. Hurley RW.:** Postoperative pain management and patient outcome. *Postoperative pain management: an evidence-based guide to practice.* Saunders Philadelphia; 2006; 71-83.
73. **Allvin R. Brasseur L. Crul B. Dahl J. Lehman K. Nicosia F. Puig MM. Rawal N. Richards S. Wheatley R.:** European minimum standards for the management of postoperative pain. EuroPain Task Force. *Pagatus healthcare Int.* UK. 1998.
74. **Canet J. Gallart L. Gomar C. Paluzie G. Valles J. Castillo J. Sabate S. Mazo. Briones Z. Sanchis J. ARISCAT group.:** Prediction of postoperative pulmonary complications in population-based surgical cohort. *Anesthesiol.* 2010; 113; 1338-1350.
75. **Wang Y. Yue Y. Shi L. Wu A. Feng C. Ni C.:** Spinal release of the amino acids with a time course in a rat model of postoperative pain. *Chin. Med. J.* 2007; 120; 1969-1974.
76. **De Kock M.:** Transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. *Anesthesiol.* 2009; 111; 461-463.
77. **Brown AK. Christo PJ. Wu CL.:** Strategies for postoperative pain management. *Best Pract. Res. Anaesth.* 2004; 18; 703-717.
78. **Yue Y.:** Mechanisms of postoperative pain. *Chin. Med. J.* 2007; 120; 1949-1950.
79. **Brennan TJ. Zandh PK. Pogatzki EM.:** Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol. Clin. N. Am.* 2005; 23; 1-20.
80. **Brennan TJ.:** Incisional sensitivity and pain measurements. *Dissecting mechanisms for postoperative pain.* *Anesthesiol.* 2005; 103; 3-4.

81. **Nikolajsen L. Ilkjaer S. Jensen TS.:** Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *Eur. J. Pain* 2000; 4; 327-334.
82. **Power I.:** Recent advances in postoperative pain therapy. *Br. J. Anaesth.* 2005; 95; 43-51.
83. **Sveticic G. Farzanegan F. Zmoos P. Zmoos S. Eichenberger U. Curatolo M.:** Is the combination of morphine with ketamine better than morphine alone for postoperative intravenous patient controlled analgesia?. *Anesth. Analg.* 2008; 106; 287-293.
84. **Weinbroum AA.:** A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth. Analg.* 2003; 96; 789-795.
85. **Ruiz Lopez PM. Alcalde JM.:** Dolor agudo postoperatorio. Generalidades 7-13. *Actividad quirúrgica y dolor. Prodrug Multimedia S L Ed.* 2005. Madrid.
86. **Binhas M. Marty J.:** Analgésie par voie générale pour la prise en charge des douleurs postopératoires chez l'adulte. *J. Chir.* 2009; 146; 15-23.
87. **Hartrick CT.:** A four-category verbal rating scale (VRS-4), an 11-point numeric rating scale (NRS-11), and a 100-mm visual analog scale (VAS) were compared in the assessment of acute pain after oral surgery. *Clin J Pain* 2001; 17; 104-105.
88. **Loan WB. Morrison JD. Dundee JW.:** Evaluation of a method for assessing potent analgesics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1968; 9; 775-776.
89. **Keele KD.:** The pain chart. *Lancet* 1948; 2; 6-8.
90. **Aitken RC.:** Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc. R. Soc. Med.* 1969; 62; 989-993.
91. **Bieri D. Reeve RA. Champion GD. Addicoat L. Ziegler JB.:** The faces pain scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990; 41; 139-150.
92. **Huskinsson EC. Jones J. Scott PJ.:** Application of visual-analogue scales to the measurement of functional capacity. *Rheumatol. Rehabil.* 1976; 15; 185-187.
93. **Nayman J.:** Measurement and control of postoperative pain. *Ann. R. Coll. Sur. Engl.* 1979; 61; 419-426.
94. **Lazaro C. Caseras X. Torrubia R. Baños JE.:** Medida del dolor postoperatorio: análisis de la sensibilidad de diversos instrumentos de autovaloración. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2003; 50; 230-236.

95. **Masedo AL. Esteve R.:** Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of the McGill pain questionnaire (MPQSV). *Pain* 2000; 85; 451-456.
96. **Foley KM.:** Evaluación de la escalera analgésica de la OMS en su 20º aniversario. *CAnker Pain*. 2006; 19; 1-8.
97. **Ramsay M. Savege T. Simpson BR. Goodwin R.:** Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *Br. Med. J.*: 1974; 2; 646-659.
98. **Santeularia Vergés MT. Català E. Genové M., Revuelta M. Moral MV.:** Nuevas tendencias en el tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía general y digestiva. *Cir. Esp.* 2009; 86; 63-71.
99. **Moulin DE. Clark AJ. Gilron I. Ware MA. Watson CP. Sessle BJ. Coderre T. Morley-Forster PK. Stinson J. Boulanger A. Peng P. Finley GA. Taenzer P. Squire P. Dion D. Chutkan A. Gilani A. Gordon A. Henry J. Jovey R. Lynch M. Mailis-Gagnon A. Panju A. Rollman GB. Velly A; Canadian Pain Society.:** Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2007; 12; 13-21.
100. **Rosenberg J. Kehlet H.:** Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity?. *Eur. Surg. Res.* 1999; 31; 133-137.
101. **Vidal MA. Torres LM.:** Estudio observacional PATHOS sobre el dolor postoperatorio leve o moderado. Comparación de los resultados de España frente a Europa. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2008; 55; 393-400.
102. **Benhamou D. Viel E. Berti M. Bronder G. De Andres J. Draisci G. Moreno Azcoita M. Neugebauer EAM : Schwenk W. Torres LM. :** Enquête européenne sur la prise en charge de la douleur et de l'analgésie postopératoires (PATHOS) : les résultats français. *Ann. F. Anesth. Reanim.* 2008; 27; 664-678.
103. **Puig MM. Montes A. Marrugat J.:** Management of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesth. Scand.* 2001; 45; 465-470.
104. **Bertolini G. Minelli C. Latronico N. Cattano A. Mura G. Melotti RM. Iapichino G.:** The use of analgesic drugs in postoperative patients: the neglected problem of pain control in intensive care units. An observational, prospective, multicenter study in 128 Italian intensive care units. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58; 73-77.
105. **Esteve N. Del Rosario E. Jiménez I. Montero F. Baena M. Ferrer A. Aguilar JL.:** Seguridad y efectividad del tratamiento del dolor agudo postoperatorio: seguimiento de 3670 pacientes. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2008; 55; 541-547.

106. **Philips DM.:** JCAHO pain management standards are unveiled. Joint commission on accreditation of healthcare organizations. JAMA 2000; 284; 428-429.
107. **Angster R. Hainsch-Muller I.:** Postoperatives schmerzmanagement. Der Anaesthist. 2005; 54; 505; 533.
108. **Catalá E, Reig E, Artés M, Aliaga L, López JS, Segú JL.:** Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5,000 homes. Eur. J. Pain. 2002; 6;133-140.
109. **Rodríguez López MJ.:** Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España. Estudio STEP. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2006; 8: 525-532.
110. **Meli MG.:** Respuesta. Encuesta SED Día de Dolor 2007". Rev. Soc. Esp. Dolor. 2010; 17: 134-136.
111. **Bonica JJ.:** [Modern ideas concerning the control of pain]. Resen. Clin. Cient. 1960; 29; 91-99.
112. **McQuay HJ. Edwards J.:** Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Eur. J. Anaesthesiol Suppl. 2003; 28; 19-22.
113. **Montes A, Arbonés E, Planas J, Muñoz E, Casamitjana M.:** Los profesionales sanitarios ante el dolor: estudio transversal sobre la información, la evaluación y el tratamiento. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2008; 2; 75-82.
114. **Normas ISO 9000 y Calidad.** <http://normas-iso-9000.blogspot.com/>
115. **Muñoz-Ramón JM, Paz J, Cerpa M, Várela A, García-Caballero J.:** La Gestión por Procesos en el Tratamiento del Dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2008; 4; 241-247.
116. **Muro Castillo I, Rodríguez Fernández I, Rivas Mateos MJ, Die Ortega MP, Marra Gracia M, Ortega Bejarano MA, López Basset MI.:** Organización asistencial de una Unidad del Dolor en Extremadura. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2008; 2; 108-112.
117. **Task Force on Professional Education.** Core Curriculum for Professional Education in Pain. Seattle: IASP Pub. 1993.
118. **Rodríguez López MJ.** Plan Nacional de Lucha contra el Dolor [consultado 8-2009]. Disponible en: <http://www.senec.org/plan%20nacional%20>
119. **Barutell C.:** Unidades de dolor en España. Encuesta SED Día del Dolor 2007. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2009; 16:421-428.

120. **Generalitat de Catalunya**, Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Plan de Salud de Cataluña 1996-1998. Barcelona 1997.
121. **Martínez Zapata MJ, Catalá E, Rigola M.**: Análisis descriptivo en el año 2001 de las Unidades de Tratamiento del Dolor Crónico en España. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2005; 52:141-148.
122. **Insausti Valdivia J. Bedmar Cruz MD. Del Pozo Martín C. Abejón González D. De Córdoba Benedicto JL. De la Calle Reviriego JL. Martí Acebedo I et al.**: ¿Quo Vadis Dolor?. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2010; 17; 187–189.
123. **De la Calle JL. Abejón D. Cid J. del Pozo C. Insausti J. López E.**: Panel de expertos de la Sociedad Madrileña del Dolor.: Estándares de calidad asistencial y catálogo de procedimientos de las unidades de dolor crónico. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2010; 17: 114-133.
124. **Astrup ML. Korean G.**: Analgesic agents for the postoperative period. Opioids. Surg. Clin. North Am. 1999; 79; 253-273.
125. **Power I. Barratt S.**: Analgesic agents for the postoperative period. Nonopioids. Surg. Clin. North Am. 1999; 79; 275-295.
126. **Boleil H. Delage N. Negre I. Mazoit JX. Benhamou D.**: The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. Anesth. Analg. 2004; 98; 395-400.
127. **Pérez Cajaraville J. Abejón D. Ortiz JR et al.**: El dolor y su tratamiento a través de la historia. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2005; 12; 373-374.
128. **Colpaert FC. Niemegeers CJ. Janssen PA.**: Fentanyl and apomorphine: asymmetrical generalization of discriminative stimulus properties. Neurofarmacol. 1976; 15; 541-545.
129. **Terenius L. Wahlström A.**: Search for an Endogenous Ligand for the Opiate Receptor. Acta Physiol. Scand. 1975; 94; 74-81.
130. **Smuda JW. Levie R.**: Single-channel observations on the mu-opioid receptor. Biophys. J. 1986; 50; 759-760.
131. **Maneckjee R. Zukin RS. Archers S. Michael J. Osei-Gyimah P.**: Purification and characterization of the μ opiate receptor from rat brain using affinity chromatography. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.. 1985; 82; 594-598.
132. **Waterfield AA. Hugues J. Kosterlitz HW.**: Cross tolerance between morphine and methionine enkephalin. Nature 1976; 260; 624-625.
133. **Álamo C. López-Muñoz F.**: Historia de los fármacos analgésicos. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2006; 13; 13-53.

134. **Machelska H. Stein C.:** Leukocyte-derived opioid peptides and inhibition of pain. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2006; 1; 90-97.
135. **Bie B. Pan ZZ. :** Trafficking of central opioid receptors and descending pain inhibition. *Mol. Pain* 2007; 3; 37-44.
136. **Liu Y. Sunderland VB. O'Neil AG.:** In vitro and in vivo release of naltrexone from biodegradable depot systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2006; 32; 85-94.
137. **Dinarvand R, Moghadam SH, Mohammadyari-Fard L, Atyabi F.:** Preparation of biodegradable microspheres and matrix devices containing naltrexone. *AAPS Pharm. Sci.Tech.* 2003;4; E34.
138. **Angst MS. Drover DR.:** Pharmacology of drugs formulated with DepoFoam: a sustained release drug delivery system for parenteral administration using multivesicular liposome technology. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45; 1153-1176.
139. **Darwish M. Tempero K. Kirby M. Thompson J.:** Pharmacokinetics and dose proportionality of phentanyl effervescent buccal tablets in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44; 1279-1286.
140. **Alam M. Hartrick CT.:** Extended-release epidural morphine (DepoDur): an old drug with a new profile. *Pain Pract.* 2005; 5; 349-353.
141. **Söllehuber M. Avendaño C.:** Diseño de fármacos que actúan sobre receptores de membrana (III). Receptores de aminoácidos y péptidos. *Introducción a la química farmacéutica. McGraw-Hill Interamericana* 2ª Edición; 2001; 421-461.
142. **Flórez J.:** Fármacos analgésicos opioides. *Farmacología humana* 4ª Edición. Ediciones Masson; 2003; 461-478.
143. **Duedahl TH. Romsing J. Moiniche S. Dahl JB.:** A qualitative systematic review of peri-operative dextromethorphan in post-operative pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 60; 1-13.
144. **Pierre S. Benais H. Pouymayou J.:** Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can. J. Anaesth.* 2002; 49; 237-242.
145. **Pierre S, Corno G.:** Nausees and vomissements postopertoires de l'adulte. *Ann. Franc. Anesth. Reanim.* 2003; 22; 119-129.
146. **Viscusi ER. Gan TJ. Leslie JB. Foss JF. Talon MD.:** Peripherally Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists and Postoperative Ileus: Mechanisms of Action and Clinical Applicability. *Anesth. Analg.* 2009; 108; 1811-1822.

147. **Delaunay L. Catoire P.:** Les morphiniques oraux ont-ils une place dans l'analgésie postopératoire?. *Ann. Franc. Anest. Reanim.* 2009; 28; e27-e32.
148. **Gupta A. Bodin L. Holmström B. Berggren L.:** A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anesth. Analg.* 2001; 93; 761-770.
149. **Aubrun F.:** Spécificités des morphiniques chez le sujet age. Utilisation de la morphine par voie parentérale. *Ann. Franc. Anest. Reanim.* 2009; 28; e39-e41
150. **Benito Alcalá MC, Avellanal Calzadilla M, Garrido Ramírez J.:** Uso adecuado de los analgésicos. Unidad de Dolor Agudo Servicio de Anestesiología y Reanimación Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. © 2005 Ergon.
151. **AEMPS (medicamentos autorizados en España de uso humano):** Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. smhen@aged.es.
152. **Murphy EJ.:** Acute pain management pharmacology for a patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anest. Intens. Care.* 2005; 33; 311-322.
153. **Weale NK. Rogers CA. Cooper R. Nolan J. Wolf AR.:** Effect of remifentanyl infusion rate on stress response to the pre-bypass phase of paediatric cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 2004;92; 187-94.
154. **Curtis GB. Jonson GH. Clark P. Taylor R. Brown J. O'Callaghan R. Shi M. Lacouture PG.:** Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55; 425-429.
155. **Löwenstein O. Leyendecker P. Hopp M. Schutter U. Rogers PD. Uhl . Bond S. Kremers W. Nichols T. Krain B. Reimer K.:** Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10; 531-543.
156. **Vondrackova D. Leyendecker P. Meissner W. Hopp M. Szombati I. Hermanns K. Ruckes C. Weber S. Grothe B. Fleischer W. Reimer K.:** Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *Pain.* 2008; 9; 1144-1154.
157. **Simpson K. Leyendecker P. Hopp M. Müller-Lissner S. Löwenstein O. De Andrés J. Troy Ferrarons J. Bosse B. Krain B. Nichols T. Kremers W. Reimer K.:** Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24; 3503-3512.

158. **Clemens KE. Mikus G.:** Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11; 297-310.
159. **Sanz Ortiz J.:** Oxycodone. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2005; 12; 525-531.
160. **Prieto Álvarez MP. Fuentes Bellido JG. López Cebollada J. Lorenzo Foz JP.:** Estudio comparativo de la analgesia postoperatoria con metadona y fentanilo en perfusión peridural continua. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 1997; 44; 305-309.
161. **Parramon F. García C. Gambús P. Vilaplana J. Aragonés N. Villalonga A.:** La analgesia postoperatoria controlada por el paciente es más efectiva con metadona epidural que con metadona intravenosa en la cirugía torácica. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2003; 50; 326-331.
162. **Richlin DM. Reuben SS.:** Postoperative pain control with methadone following lower abdominal surgery. *J. Clin. Anesth.* 1991; 3; 112-116.
163. **Prommer E.:** Levorphanol: the forgotten opioid. *Support. Care Cancer.* 2007; 15; 259-264.
164. **McNulty JP.:** Can levorphanol be used like methadone for intractable refractory pain? *J Palliat Med.* 2007; 10; 293-296.
165. **Quigley C.:** Hidromorfona para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de , 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
166. **Chamberlin KW. Cottle M. Neville R. Tan J.:** Oximorfona Oral Para Manejo de Dolor. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41; 1144-1152.
167. **Prommer E.:** Oxymorphone: a review. *Support. Care Cancer.* 2006; 14; 109-115.
168. **Shaw GM. Malcoe LH. Swan SH. Cummins SK. Schulman J.:** Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. *Eur. J. Epidemiol.* 1992; 8; 757-60.
169. **Shaw GM. Tdoroff K. Velie EM. Lammer EJ.:** Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology.* 1998; 57; 1-7.
170. **Cook MN. Olshan AF. Guess HA. Savitz DA. Poole C. Blatt J. Bondy ML. Pollock BH.:** Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159; 721-31.

171. **Ricoa MA. Curaa MA. Harbsta H. Palominosa A. Figuero M. Kramerb V.:** Evaluación de tramadol como un opioide alternativo a la codeína en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2000; 7; 345-353.
172. **Medve RA. Wang J. Karim R.:** Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth. Prog.* 2001; 48; 79-81.
173. **Schnitzer T.:** The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* 2003; 28; 13-17.
174. **Edwards JE. McQuay HJ. Moore RA. :** Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2002; 23; 121-130.
175. **Fricke JR. Karim R. Jordan D. Rosenthal N.:** A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin. Ther.* 2002; 24; 953-968.
176. **Rawal N. Allvin R. Amilon A. Ohlsson T. Hallén J.:** Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesth. Analg.* 2001; 92; 347-351.
177. **Dayer P. Desmeules J. Collart L.:** Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 63; 18-24.
178. **Webb A. Leong S.** The combination of tramadol and morphine may be recommended for postoperative analgesia. *Anesth. Analg.* 2005, 101,1884-1885 (Letter)
179. **Marcou TH. Marque S. Mazoit JX.:** The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients:a study of interactions. *Anesth. Analg.* 2005; 100; 469-474.
180. **Chiba S. Hayashida M. Yoshikawa M. Shu H. Nishiyama T. Yamada Y.:** Inhibitory effect of low-dose pentazocine on the development of antinociceptive tolerance to morphine. *J. Anesth.* 2009; 23; 99-107.
181. **Goyal V. Chawla JM. Balhara YP. Shukla G. Singh S. Behari M.:** Calcific myofibrosis due to pentazocine abuse: a case report. *J. Med. Case Reports.* 2008; 2; 160.
182. **Huang HC. Lee LA. Fang TJ. Li HY. Lo CC. Wu JH.:** Transnasal butorphanol for pain relief after uvulopalatopharyngoplasty - a hospital-based, randomized study. *Chang Gung Med. J.* 2009; 32; 390-399.
183. **Ortiz MI, Fernández-Martínez E, Ponce-Monter H, Pérez-Hernández N, Macías A, Rangel-Flores E, Castañeda-Hernández G.:** The peripheral

antinociceptive effect of nalbuphine is associated with activation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2007; 50; 72-74.

184. **Moyao-García D, Hernández-Palacios JC, Ramírez-Mora JC, Nava-Ocampo AA.**: A pilot study of nalbuphine versus tramadol administered through continuous intravenous infusion for postoperative pain control in children. *Acta Biomed.* 2009; 80; 124-130.

185. **Minai FN, Khan FA.**: A comparison of morphine and nalbuphine for intraoperative and postoperative analgesia. *J Pak Med Assoc.* 2003; 53; 391-396.

186. **Gear RW, Gordon NC, Hossaini M, Lee JS, Miaskowski C, Paul SM, Levine JD.**: A subanalgesic dose of morphine eliminates nalbuphine antianalgesia in postoperative pain. *J. Pain* 2008; 9; 337-341.

187. **Culebras X, Gaggero G, Zatloukal J, Kern C, Marti RA.**: Advantages of intrathecal nalbuphine, compared with intrathecal morphine, after cesarean delivery: an evaluation of postoperative analgesia and adverse effects. *Anesth Analg.* 2000; 91; 601-605.

188. **Yeh YC, Lin TF, Chang HC, Chan WS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ.**: Combination of low-dose nalbuphine and morphine in patient-controlled analgesia decreases incidence of opioid-related side effects. *J. Formos. Med. Assoc.* 2009; 108; 548-553.

189. **Cepeda MS, Alvarez H, Morales O, Carr DB.**: Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain.* 2004; 107; 41-46.

190. **Cepeda MS, Africano JM, Manrique AM, Fragoso W, Carr DB.**: The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the postoperative period. *Pain.* 2002; 96; 73-79.

191. **Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R.**: Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology.* 1997; 87; 1075-1081.

192. **Sartain JB, Barry JJ, Richardson CA, Branagan HC.**: Effect of combining naloxone and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology.* 2003; 99; 148-151.

193. **Oifa S, Sydoruk T, White I, Ekstein M, Marouani N, Chazan S, Skornick Y, Weinbroum AA.**: Effects of intravenous patient controlled analgesia with buprenorphine and morphine alone and in combination during the first 12 postoperative hours: a randomized, double blind, four arm trial in adults undergoing abdominal surgery. *Clin. Therap.* 2009; 31; 527-541.

194. **Pergolizzi J. Aloisi AM. Dahan A. Filitz J. Langford R. Likar R. Mercadante S. Morlion B. Raffa RB. Sabatowski R. Sacerdote P. Torres LM. Weinbroum AA.:** Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010; 10; 428-450. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00378.x.
195. **Pergolizzi J. Böger RH. Budd K. Dahan A. Erdine S. Hans G. Kress HG. Langford R. Likar R. Raffa RB. Sacerdote P.:** Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008; 8; 287-313.
196. **Pergolizzi JV Jr. Mercadante S. Echaburu AV. Van den Eynden B. Fragoso RM. Mordarski S. Lybaert W. Beniak J. Orońska A. Slama O; Euromed Communications meeting.:** The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25; 1517-1528.
197. **Sittl R.:** Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat. Med.* 2006;20 Suppl 1; s25-s30.
198. **Griessinger N. Sittl R. Likar R.:** Transdermal buprenorphine in clinical practice--a post-marketing surveillance study in 13.179 patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21; 1147-1156.
199. **Doe-Simkins M. Walley AY. Epstein A. Moyer P.:** Saved by the nose:bystander-administered intranasal naloxone hydrochloride for opioid overdose. *Am.J. Public. Health.* 2009; 99; 788-791.
200. **Kerr D. Dietze P. Kelly AM. Jolley D.:** Attitudes of Australian heroin users to peer distribution of naloxone for heroin overdose: perspectives on intranasal administration. *J. Urban Health.* 2008; 85; 352-360.
201. **Barton ED. Colwell CB. Wolfe T. Fosnocht D. Gravitz C. Bryan T. Dunn W. Benson J. Bailey J.:** Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting. *J. Emerg. Med.* 2005; 29; 265-271.
202. **Holzer P.:** Opioid antagonists for prevention and treatment of opioid-induced gastrointestinal effects. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2010; 23; 616-622.
203. **Chen CC. Su MY. Tung SY. Chang FY. Wong JM. Geraint M:** Evaluation of polyethylene glycol plus electrolytes in the treatment of severe constipation and faecal impaction in adults. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21; 1595-1602.
204. **Klaschik E. Nauck F. Ostgathe C.:** Constipation--modern laxative therapy. *Support. Care Cancer.* 2003; 11; 679-685.

205. **Miles CL. Fellowes D. Goodman ML. Wilkinson S.:** Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 18 (4). CDOO3448.
206. **Becker G. Blum HE.:** Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. Lancet 2009; 373; 1198-1206.
207. **Thomas J. Karver S. Cooney GA. Chamberlain BH. Watt CK. Slatkin NE. Stambler N. Kremer AB. Israel RJ.:** Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N. Engl. J. Med. 2008; 358; 2332-43.
208. **Portenoy RK. Thomas J. Moehl Boatwright ML. Tran D. Galasso FL. Stambler N. Von Gunten CF. Israel RJ.:** Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. J Pain Symptom Manage. 2008; 35; 458-468.
209. **Becker G. Galandi D. Blum HE.:** Peripherally acting opioid antagonist in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. J. Pain Symptom. Manage. 2007; 34; 547-565.
210. **Kapoor S.:** Management of constipation in the elderly: emerging therapeutic strategies. World J. Gastroenterol. 2008; 14; 2631-2638.
211. **Viscusi ER.:** Emerging treatment modalities: balancing efficacy and safety. Am. J. Health Syst. Pharm. 2007; 64; s6-s11.
212. **Moss J. Rosow CE.:** Development of peripheral opioid antagonist`new insights into effects. Mayo Clin. Proc. 2008; 83; 1116-1130.
213. **Kraft MD.:** Emerging pharmacologic options for treating postoperative ileus. Am. J. Health Syst. Pharm. 2007; 64; s13-s20.
214. **Passik P.D.:** Issues in long tterm opioid therapy: Unmet needs, risks and solutions. Mayo Clin. Proc. 2009; 84; 593-601.
215. **Jan SA.:** Introduction: Landscape of Opioid Dependence. J. Manag. Care Pharm. 2010; 16; S4-S8.
216. **Ruetsch C.:** Practice Strategies to Improve Compílanse and Patient Self-Management. J. Manag. Care Pharm. 2010; 16; S26-S27.
217. **Cherny N. Ripamonti C. Pereira J. Davis C. Fallon M McQuay H. Mercadante S. Pasternak G. Ventafridda V.:** Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence based report. J. Cl. Oncol. 2001; 19; 2542-2554.
218. **Rodrigo MD. Herrera J. Busquets C. del Pozo C. Lopez M.:** Intercambiabilidad de opioides y moléculas bioequivalentes. Rev. Soc. Esp. Dolor 2010; 17; 104-113.

219. **White PF.:** The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2005; 101; s5-s22.
220. **Vane J.:** Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New. Biol.* 1971; 231; 232-235.
221. **Fu J. Masferrer JL. Seibert K. Raz A. Needleman P.:** The induction and supresión of prostaglandin H2 Synthase (Ciclooxigenase) in human Monocytes. *J. Biol. Chem.* 1990; 28; 16737-16740
222. **Xie W. Chipman JG. Robertson DL. Erikson RL. Simmons D.:** Expresión of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Biochemistry.* 1991; 88; 2692-2696.
223. **Akil M. Amos RS. Stewart P.:** Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br. J. Rheumatol.* 1996; 35; 76-78.
224. **Mendonça LL. Khamashta MA. Nelson-Piercy C. Hunt BJ. Hughes GR.:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology.* 2000; 39; 880-882.
225. **Helstrom J. :** Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Postoperative Pain. *Postoperative pain management: an evidence-based guide to practice.* Saunders Philadelphia 2006.161-181.
226. **Mérida Rodrigo L. Faus Felipe V. Poveda Gómez F. García Alegría J.:** Agranulocytosis from metamizole: a potential problem for the British population. *Rev Clin Esp.* 2009; 209; 176-179.
227. **Edwards J. Meseguer F. Faura C. Moore RA. McQuay HJ. Derry S.:** Single dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 8; CD003227.
228. **Silberstein SD. Schulman EA. Hopkins MM.:** Repetitive intravenous DHE in the treatement of refractory headache. *Headache.* 1990; 30; 334-339.
229. **Bombardier C. Laine L. Reicin A. Shapiro D. Burgos-Vargas R. Davis B. Day R. Bosi Ferraz M. Hawkey CJ. Hochberg CJ. Kvien TK. Schnitzer TJ.:** Comparison of upper gastriontestinal toxicity of refecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343; 1520-1528.
230. **Dabu Bondocc S. Franco S.:** Riscck benefit perspectives in cox-2 blockade. *Curr. Drug Saf.* 2008; 3; 14-23.
231. **Romsing J. Moniche S. Mathiesen O. Dahl JB.:** Reduction of opioid related adverse events using opioid sparing analgesia with COX-2 inhibitors lacks documentation: a systematic review. *Acta Anaesth. Scand.* 2005; 49; 133-142.

232. **Katz WA.:** Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain. *Cleve Clin. J. Med.* 2002 ; 69; s165-175.
233. **Romsing J. Moniche S. Dahl JB.:** Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br. J. Anesth.* 2002; 88; 215-226.
234. **FDA news (2006)/US.**
http://www.fda.gov/cder/Offices/OTC/labeling_changeQA.htm.
235. **Hahn TW. Mogensen T. Lund C. Jacobsen LS. Hjortsoe NC. Rasmussen SN. Rasmussen M.:** Analgesic effect of i.v. paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47; 138-145.
236. **Toms L. McQuay HJ. Derry S. Moore RA.:** Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 8 (4): CD004502.
237. **Toms L. Moore RA. McQuay HJ.:** Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (1): CD001547.
238. **Sinatra RS. Jahr JS. Reynolds LW. Viscusi ER. Groudine SB. Payen-Champenois C.:** Efficacy and safety of single and repeated administration of 1-gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopaedic surgery. *Anesthesiol.* 2005; 102; 822-831.
239. **Prescott LF.:** [New perspectives in paracetamol]. *Drugs* 2003; 63; 51-56.
240. **Flórez Beledo J. Honorato Pérez J.:** Fármacos coadyuvantes y antimigrañosos. En *Plan Maestro en el abordaje integral del dolor*. JH Pérez y J Pérez-Cajaraville. Ed YOU&US, S.A. Madrid 2006. 257-311.
241. **Suzuki M.:** Role of N-methyl-d-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009; 22; 618-622.
242. **Maizels M. McCarberg W.:** Antidepressant and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am. Fam. Physician.* 2005; 71; 483-490.
243. **Forde G.:** Adjuvant analgesic for the treatment of neuropathic pain: Evaluating efficacy and safety profiles. *J. Fam. Pract.* 2007; suppl 2; 3-12.
244. **Gilron I. Watson CP. Cahill CM. Moulin DE.:** Neuropathic Pain: a practical guide for the clinician. *Can. Med. Assoc. J.* 2006; 175; 265-275.
245. **Dahl JB. Mathiesen O. Moniche S.:** "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs?. *Acta Anesthesiol. Scand.* 2004; 48; 1130-1136.

246. **Torre-Mollinedo JJ. Azkue A. Callejo-Orcasitas.:** Analgésicos coadyuvantes en el tratamiento del Dolor. *Gac. Méd. Bilbao* 2007; 104; 156-164.
247. **Delay J. Pichot P. Perse J. Deniker P:** [The validation of personality tests in psychiatry. V. Study of the validity of the Szondi test.] *Ann. Med. Psychol (Paris)*. 1953; 111; 449-467.
248. **Deniker P.:** From chlorpromazine to tardive dyskinesia (brief history of the neuroleptics). *Psychiatr. J. Univ. Ott.* 1989; 14 ; 253-259.
249. **Lu S. Fuh J. Juang K. Wang S.:** Repepitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache*. 2000; 40; 724-729.
250. **Raskin NH.:** Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology*. 1986, 36; 995-997.
251. **Kiser R. Cohen HM. Freeddenfeld RN. Jewell C. Fuchs PN.:** Olanzapine for the treatment of fibromyalgia symptoms. *J. Pain Symptom Manage* 2001; 22; 704–708.
252. **Rico-Villademoros F. Hidalgo J. Dominguez I. García-Leiva JM.:** Atypical antipsychotics in the treatment of fibromyalgia: a case series with olanzapine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005; 29; 161–164.
253. **Wolf H.:** Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Scand. J. Rheumatol*. 2000; 29; 37–45.
254. **Clauw DJ.:** [Questions and challenges in the diagnosis of fibromyalgia syndrome]. *J. Musculoskelet Med*. 1999; 16; S7–S12.
255. **Honkaniemi J. Liimatainen S. Rainesalo S. Sulavuori S. Sanford Kiser R.:** Haloperidol in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2006; 46; 781-787.
256. **Vidal E.:** Parche de lidocaína al 5% para el tratamiento del SDRC de extremidad superior por bloqueo transcutáneo del plexo braquial. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2007; 14; 351–354.
257. **Carrol IR. Kaplan KM. Mackey SC.:** Mexiletine therapy for chronic pain: survival analysis identifies factors predicting clinical success. *J. Pain Symptom. Manage*. 2008; 35; 321-326.
258. **Leone S. Cianni S. Casati A. Faneli G.:** Pharmacology, toxicology and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed*. 2008; 79; 92-105.
259. **Zink W. Graf BM.:** The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2008; 21; 645-650.

260. **Fairbanks AC. Stone LS. Kelley F Kitto KF. Nguyen HO. Posthumus IJ. Wilcox GL.:** α 2c-Adrenergic Receptors Mediate Spinal Analgesia and Adrenergic-Opioid Synergy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 300; 282-290.
261. **Stone LS. Fairbanks AC. Wilcox GL.:** Moxonidine, a mixed α 2-Adrenergic and Imidazoline Receptor Agonist, Identifies a novel Adrenergic Target for Spinal Analgesia. *Annals N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1009; 378-385.
262. **Jeffer SA. Hall JE. Morris S.:** Comparison of morphine alone with morphine plus clonidine for postoperative patient controlled analgesia. *Br. J. Anaesth.* 2003; 89; 424-427.
263. **Vidal MA. Calderón E. Román D. Pérez-Bustamante F. Torres LM.:** Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2004; 11; 306-318.
264. **Backonja MM. Malan TP. Vanhove GF. Tobias JK. C102/106 Study Group.:** NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med.* 2010; 11; 600-608.
265. **De Silva V. El-Metwally A. Ernst E. Lewith G. Macfarlane GJ. Arthritis Research Campaign working group on complementary and alternative medicines.:** Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatology.* 2010; 49; 1063-1068.
266. **Holle D. Naegel S. Krebs S. Katsarava Z. Diener HC. Gaul C. Obermann M.:** Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia.* 2010; 12; 1435-1442.
267. **Dodick DW. Mosek AC. Campbell JK.:** The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. *Cephalalgia.* 1998; 18; 152-157.
268. **Sawynok J.:** Methylxanthines and pain. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 200; 311-329.
269. **Karst M. Wippermann S.:** Cannabinoids against pain. Efficacy and strategies to reduce psychoactivity: a clinical perspective. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2009; 18; 125-133.
270. **Ashton J.:** Pro-drugs for indirect cannabinoids as therapeutic agents. *Current Drug Deliv.* 2008; 5; 243-247.
271. **CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública:** Derivados del cannabis: papel en terapéutica. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2002; 9; 401-404.
272. **Justinova Z. Tanda G. Redhi GH. Goldberg SR.:** Self-administration of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) by drug naive squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 169; 135-140.

273. **Fattore L. Cossu G. Martellotta CM. Fratta W.:** Intravenous self-administration of the cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 156: 410-416.
274. **Tanda G. Munzar P. Goldberg SR.:** Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci*. 2000; 3; 1073-1074.
275. **Mansbach RS. Nicholson KL. Martin BR. Balster RL.:** Failure of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and CP 55,940 to maintain intravenous self-administration under a fixed-interval schedule in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol*. 1994; 5; 219-225.
276. **Hong D. Conell J. Cheng S, Flood P.:** Transdermal nicotine patch for postoperative pain management: a pilot dose-ranging study. *Anesth. Analg*. 2008; 107; 1005-1010.
277. **Mowafi HA. Ismail SA.:** Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving regional anesthesia. *Anesth. Analg*. 2008; 107; 1422-1426.
278. **Gimbel J. Ahdieh H.:** The efficacy and safety of oral immediate release oxymorphone for postsurgical pain. *Anest. Analg*. 2004; 99; 1472-1477.
279. **Aqua K. Gimbel JS. Singla N. Ma T. Ahdied H. Kerwin R.:** Efficacy and tolerability of oximorphone immediate release for acute postoperative pain after abdominal surgery: a randomized, double blind, active and placebo controlled, parallel group trial. *Clin. Therap*. 2007; 29; 1000-1012.
280. **Moodie JE. Brown CR. Bisley EJ. Weber HU. Bynum L.:** The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain. *Anesth. Analg*. 2008; 107; 2025-2031.
281. **Sechzer PH.:** Objective measurement of pain. *Anesthesiol*. 1968; 29; 209-210.
282. **Sechzer PH.:** Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesth. Analg*. 1971; 50; 1-10.
283. **Cheung CH. Ying CLA. Lee LHY. Tsang SF. Tsui SL. Irwin MG.:** An audit of postoperative patient controlled analgesia with morphine: evolution over the last decade. *Eur. J. Pain* 2009; 13; 464-471.
284. **Grass JA.:** Patient controlled analgesia. *Anesth. Analg*. 2005; 101; s44-s61.
285. **Volk T.:** Neue und evidenzbasierte aspekte in der postoperativen schmerztherapie . *Orthopade* 2008; 37; 953-959.

286. **Kotze A. Scally A. Howel S.:** Efficacy and safety of different techniques of paravertebral block for analgesia after thoracotomy: a systematic review and metaregression. *Br. J. Anaesth.* 2009; 103; 626-636.
287. **Inoue S. Nishimine N. Furuya H.:** Unintentional intrapleural insertion of an epidural catheter: should we remove it or leave it in situ to provide perioperative analgesia?. *Anesth. Analg.* 2005; 100; 266-268.
288. **Liu SS. Wu CL.:** The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth. Analg.* 2007; 105; 789-808.
289. **Viscusi ER. Siccardi M. Damaraju CV. Hewitt DJ. Kershaw P.:** The safety and efficacy of fentanyl iontophoretic transdermal system compared with morphine intravenous patient controlled analgesia for postoperative pain management: an analysis of pooled data from three randomized, active controlled clinical studies. *Anesth. Analg.* 2007; 105; 1428-1436.
290. **Jorgensen H. Wetterslev J. Moniche S. Dahl JB.:** Epidural local anaesthetics versus opioid based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009.2. CD001893. DOI; 10.1002/14651858.
291. **Werawatganon T. Charuluxananan S.:** Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 CD004088.pub 2. DOI 10.102/14651858.
292. **Beaussier M. Weickmans H. Parc Y. Delpierre E. Camus Y. Funck-Brentano C. Schiffer E. Delva E. Lienhart A.:** Postoperative analgesia and recovery course after major colorectal surgery in elderly patients: a randomized comparison between intrathecal morphine and intravenous PCA morphine. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006; 31; 531-538.
293. **Kissin I.:** Preemptive analgesia: problems with assessment of clinical significance. *Methods Mol. Biol.* 2010; 617; 475-482.
294. **Pogatzki EM. Zahn P.:** From preemptive to preventive analgesia. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2006; 19; 551-555.
295. **Page GG. McDonald JS. Ben-Ellyahu S.:** Preoperative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic enhancing effects of surgery. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81; 216-223.
296. **Mugabure B. Tranque I. González S. Adrián R.:** Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2007; 54; 29-40.

297. **Fanelli G. Berti M. Baciarello M.:** Updating postoperative pain management: from multimodal to contex-sensitive treatment. *Minerva Anesthesiol.* 2008; 74; 489-500.
298. **Joshi GP.:** Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol. Clin. N. Am.* 2006; 23; 185-202.
299. **McQuay HJ. Poon KH. Derry S. Moore RA.:** Acute pain: combination treatments ans how we measure their efficacy. *Br. J. Anaest.* 2008; 101; 69-76.
300. **SunY. Gan TJ. Dubose JW. Habib AS.:** Acupuncture and related techniques for postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101; 151-160.
301. **Usichenko TI. Lehmann CH. Ernst E.:** Auricular acupuncture for postoperative pain control: a systematic review of randomised clinical trials. *Anaesthesia* 2008; 63; 1343-1348.
302. **Tripp DA. Stanish WD. Reardon G. Coady C. Sullivan MJ.:** Comparing postoperative pain experiences of the adolescent and adult athlete after anterior cruciate ligament surgery. *J. Ath. Train.* 2003; 38; 154-157.
303. **Devine EC.:** Effects of psychoeducational care for adult surgical patients: a meta-analysis of 191 studies. *Patient Educ. Couns.* 1992; 19; 129-142.
304. **McLain RF. Kapural L. Mekhail NA.:** Epidural steroids for back and leg pain: mechanism of action and efficacy. *Cleveland Clin J. Med.* 2004; 71; 961-970.
305. **Bertoli AM. Alarcon GS.:** Ozone therapy and lower back pain. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27; 471.
306. **Tian JL. Zhang JS. Xiao YY. Liu JT. Yang B. Li JK. Yu :** Changes of CSF and spinal pathomorphology after high concentration ozone injection into the suarachnoid sapace: an experimental study in pigs. *Am .J. Neuroradiol.* 2007; 28; 1051-1054.
307. **Guastella V. Mick G. Laurent B.:** Traitements non medicamenteux de la douleur neuropathique. *Presse Med.* 2008; 37; 354-357.
308. **Zeilhofer HU.:** Synaptic modulation in pain pathways. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2005; 154; 73-100.
309. **Power I.:** Recent advances in postoperative pain therapy. *Br. J. Anaesth.* 2005; 95; 43-51
310. **Valdivelu N. Mitra SW. Narayan D.:** Recent advances in postoperative pain management. *Yale J. Biol. Med.:* 2010; 83; 11-25.

311. **Gray A. Kehlet H. Bonnet F. Rawal N.:** Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence?. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94; 710-714.
312. **Cousins MJ. Power I. Smith G.:** 1996 Labat lecture: pain a persistent problem. *Reg. Analg. Pain Med.* 2000; 25; 6-21.
313. **Pyati S. Gan TJ.:** Perioperative pain management. *CNS Drugs* 2007; 21; 185-211.
314. **SFAR Committees on Pain and local regional anaesthesia and on standards:** Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adult and children. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2009; 28; 403-409.
315. **Savoia G. Alampi D. Amantea B. Ambrosio F. Arcioni R. Berti M. Bettelli G. Bertini L. Bosco M. Casati A. Castelletti I. Carassiti M. Coluzzi F. Constantini A. Danelli G. Evangelista M. Finco G. Gatti A. Gravino E. Launo C. Loreto M. Mediatì R. Mokini Z. Mondello E. Palermo S. Paoletti E. Paolicchi A. Petrini F. Piacevoli Q. Rizza A. Sabato AF. Santangelo E. Troglio E. Mattia C.:** Postoperative pain treatment SIAARTI recommendations 2010. Short version. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76; 657-667.
316. **Zaragoza F.:** Dolor postoperatorio en España. Primer documento de consenso. Comité de expertos. AEC; GEDOS; SEDAR; SED. 2005. Imago C&I Development. Madrid
317. **Jespersen TW. Christensen KS. Kjaersgaard P, Sommer S. Juhl B.:** [Postoperative analgesia with morphine and paracetamol. A double blind clinically controlled study with a placebo]. *Ugeskr. Laeger* 1989; 151; 1615-1618.
318. **Lin SQ. Wu XJ. Zheng S. Zhang H. Huang WQ.:** [A comparison of the metabolic effect of postoperative analgesia with lornoxicam and morphine on patients undergoing gastrointestinal carcinoma operation]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* (Chinese journal of surgery) 2008; 11; 141-144.
319. **Moore RA. Derry S. McQuay HJ.:** Single dose oral aceclofenac for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 8(3): CD007588.
320. **Moore RA. Barden J.:** Systematic review of desketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin. Pharmacol.* 2008; 31; 8-11.
321. **Hanna MH. Elliott KM. Stuart-Taylor ME. Roberts DR. Buggy D. Arthus GJ.:** Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular desketoprofen trametamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br. J. Clin. Pharmacol* 2003; 55; 126-133.
322. **Tuncer S. Reisli R. Kececioglu M. Erol A.:** [The effects of intravenous desketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy]. *Agri.* 2010; 22; 98-102.

323. **Gazzotti F. Bertellini E. Tassi A.:** Best indications for local anaesthetics: bupivacaine. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67; 9-14.
324. **Helb JR. Dilger JA. Byer DE. Kopp SL. Stevens SR. Pagnano MW. Hanssen AD. Horlocker TT.:** A pre-emptive multimodal pathway featuring periferal nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2008; 33; 510-517.
325. **Macfarlane AJ. Prasad GA. Chan WW. Brull R.:** Does regional anesthesia improve outcome after total knee arthroplasty?. *Clin Orthop. Relat. Res.* 2009; 467; 2379-2402.
326. **Duellman TJ. Gaffigan C. Milbrandt JC. Allan D.G.:** Multi-modal, pre-emptive analgesia decreases the length of hospital stay following total joint arthroplasty. *Orthopedics.* 2009; 32; 167.
327. **Lam YV. Wallace M. Schulteis G.:** Effects of lidocaine patch on intradermal capsaicin induced pain: a double blind controlled trial. *J. Pain* 2010; 2 Oct. Pendiente de publicar doi:10.1016/j.pain 2010.07.013
328. **Habib AS. Polascik TJ. Weizer AZ. White WD. Moul JW. ElGasim MA. Gan TJ.:** Lidocaine patch for postoperative analgesia after retropubic radical prostatectomy. *Anesth. Analg.* 2009; 108; 1950-1953.
329. **Kehlet H:** Postoperative analgesia and hospital stay: a call for better study desing. *Anesth. Analg.* 2007; 104; 212.